

Departement Pferde der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich  
Direktor: Prof. Dr. med. vet., MS, Diplomate ACVS, ECVS,  
Jörg Andreas Auer

---

Musculoskeletal Research Unit (MSRU)  
Arbeit unter der Leitung von Prof. Dr. med. vet., Diplomate ECVS,  
Brigitte von Rechenberg

**ERFAHRUNGEN MIT DEM *OSCARTRAN*-INSTRUMENTARIUM  
ZUR RETROGRADEN TRANSPLANTATION EINES GEWINKELTEN, AUTOGENEN  
KNOCHEN-KNORPEL-TRANSPLANTATES IM TIBIAPLATEAU BEI SCHAFEN**

INAUGURAL-DISSERTATION  
zur Erlangung der Doktorwürde der  
Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich

vorgelegt von

**Corinne Invernizzi**

Tierärztin  
von Gebenstorf (AG) und Zürich (ZH)

Genehmigt auf Antrag von  
Prof. Dr. med. vet. Brigitte von Rechenberg, Referentin  
Prof. Dr. med. vet. Hans Geyer, Korreferent

Zürich 2007

Hier ende ich  
ohnmächtig  
und nichts was ich hätte tun oder lassen  
wollen oder denken können  
hätte mich an ein anderes Ziel geführt

„Kassandra“  
Christa Wolf

Gewidmet den lieben Menschen des Tierspitals



# Inhaltsverzeichnis

<b>INHALTSVERZEICHNIS</b> .....	<b>1</b>
<b>GLOSSAR</b> .....	<b>5</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS</b> .....	<b>6</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>7</b>
<b>ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>8</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>9</b>
<b>1 EINLEITUNG</b> .....	<b>11</b>
1.1 TECHNIK DER AUTOGENEN OSTEOCHONDRALEN ZYLINDERTRANSPLANTATION .....	12
1.2 PROBLEMSTELLUNG .....	12
1.3 ZIELSETZUNG DER VERSUCHSSTUDIE .....	13
1.4 VERSUCHSANORDNUNG .....	13
<b>2 LITERATURÜBERSICHT</b> .....	<b>15</b>
2.1 DAS KnieGELENK DES SCHAFES ALS VERSUCHSMODELL .....	15
2.2 DIE NATÜRLICHE GELENKKNOPPELHEILUNG/-REGENERATION .....	16
2.3 TIBIAPLATEAUFRAKTUREN BEIM MENSCHEN .....	18
2.3.1 Klassifikation nach Schatzker <sup>56</sup> .....	18
2.3.2 AO/ASIF-Klassifikation <sup>57</sup> .....	19
2.4 CHIRURGISCHES VORGEHEN BEI TIBIAPLATEAUFRAKTUREN .....	20
2.5 RETROGRADE OSTEOCHONDRAL CHIRURGIE BEIM MENSCHEN .....	21
2.6 KLASSIFIKATION ARTIKULÄRER KNORPELDEFEKTE .....	22
2.6.1 Evaluation auf makroskopischer Ebene .....	22
2.6.1.1 Outerbridge-Klassifikation .....	22
2.6.1.2 Klassifikation nach Bauer & Jackson <sup>87</sup> .....	23
2.6.2 Evaluation auf mikroskopischer Ebene .....	24
2.6.2.1 Klassifikation nach Mankin <sup>91,92</sup> .....	25
2.6.2.2 ICRS-Klassifikationssystem <sup>93,94</sup> .....	26
2.6.2.3 OARSI Knorpel-OA-Histopathologie-Klassifikationssystem <sup>95,96</sup> .....	27
2.7 THERAPIE ARTIKULÄRER KNORPELDEFEKTE .....	28
2.7.1 Osteochondrale Zylindertransplantation (OCT) .....	28
2.7.1.1 Osteochondrale Allo- versus Autotransplantate .....	29
2.7.1.2 Bedingungen für einen erfolgreichen Einsatz von autogenen, osteochondralen, zylindrischen Transplantaten .....	31
2.7.1.2.1 Indikationen und Kontraindikationen <sup>121</sup> .....	31
2.7.1.2.2 Gelenkkongruenz/-inkongruenz .....	32
2.7.1.2.3 Mechanische Stabilität/Instabilität des osteochondralen Zylinders .....	33
2.7.1.2.4 Osteochondraler Oberflächenübergang .....	34
2.7.1.2.5 Mangelernährung des osteochondralen Transplantates .....	35
2.7.1.2.6 Vitalität der Knorpelzellen .....	36
2.7.1.2.7 Spenderstelle (Entnahmezone) als limitierender Faktor .....	39

<b>3</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>41</b>
3.1	CHARAKTERISIERUNG DES <i>OSCARTRAM</i> -INSTRUMENTARIUMS .....	41
3.2	AUFBAU DER STUDIE .....	42
3.3	TIERVERSUCH .....	43
3.4	SCHAFMANAGEMENT .....	43
3.5	PRÄOPERATIVE VORSORGE .....	44
3.6	OPERATION .....	45
3.6.1	Operationsvorbereitung .....	45
3.6.2	Anästhesie .....	46
3.6.3	Lagerung .....	46
3.7	CHIRURGISCHER EINGRIFF .....	47
3.7.1	Zugang .....	47
3.7.2	Operationsmethode und prinzipielle Technik .....	48
3.7.2.1	Vorbereitung des subchondralen Tunnels und Ausbohren des Knorpeldefekts der Gelenksfläche an der Tibia .....	48
3.7.2.2	Gewinnung des osteochondralen Zylinders vom medialen Anteil der Trochlea ossis femoris .....	49
3.7.2.3	Aufbereitung des osteochondralen Zylinders .....	50
3.7.2.4	Retrograde Transplantation des präparierten osteochondralen Transplantates in das Tibiaplateau .....	50
3.7.3	Verschluss .....	51
3.7.4	Postoperatives Management .....	51
3.8	PROBENTNAHME UND -BEURTEILUNG .....	53
3.8.1	Schlachtung .....	53
3.8.2	Präparation .....	53
3.8.3	Probengewinnung .....	53
3.8.4	Makroradiographie .....	53
3.9	HISTOLOGIE .....	54
3.9.1	Probenaufbereitung .....	54
3.9.2	Einbettung .....	54
3.9.3	Präparation der histologischen Schnitte .....	55
3.10	PROBENUNTERSUCHUNGS- UND -AUSWERTUNGSMETHODEN .....	56
3.10.1	Makroskopische Evaluation .....	56
3.10.1.1	Untersuchung der Schlachtpräparate .....	56
3.10.1.2	Radiologische Untersuchung der Schlachtpräparate .....	56
3.10.1.3	Qualitative Evaluation der osteochondralen Zylinder .....	56
3.10.1.4	Lupenmikroskopische, histologische Beurteilung .....	56
3.10.2	Mikroskopische Evaluation .....	57
3.10.2.1	Semi-quantitative Knorpel-evaluation der Dünnschnitte .....	57
3.10.2.2	Lokalisation der bei der Mankin-Auswertung ausgewählten und fokussierten Bildausschnitte .....	59
3.10.2.2.1	osteochondraler Zylinder und Empfängerbett .....	59
3.10.2.2.2	Spenderstelle (Entnahmezona) .....	59
3.10.2.2.3	Patella .....	59
3.10.3	Semi-quantitative Evaluation der Geweberegeneration der Spenderstelle (Entnahmezona) .....	60
3.10.3.1	Qualitative Evaluation der Geweberegeneration .....	60
3.10.3.2	Quantitative Evaluation der Geweberegeneration .....	61
3.10.3.3	Lokalisation der bei der Regeneratbeurteilung der Spenderstelle ausgewählten und fokussierten Bildausschnitte .....	61
3.10.4	Statistische Analyse .....	62

<b>4</b>	<b>RESULTATE</b>	<b>63</b>
4.1	OPERATION	63
4.2	POSTOPERATIVE PHASE	64
4.3	MAKROSKOPISCHE RESULTATE	64
4.3.1	Schlachtfunde	64
4.3.2	Radiologische Untersuchung der Makroradiographien	66
4.3.3	Qualitative Resultate an den Dickschnitten der Zylinder	66
4.3.3.1	Statistik der qualitativen Resultate	67
4.3.4	Histologische Resultate	68
4.3.4.1	Osteochondraler Zylinder und Empfängerbett	68
4.3.4.2	Spenderstelle (Entnahmezona)	71
4.3.4.3	Patella	74
4.4	MIKROSKOPISCHE RESULTATE	75
4.4.1	Semi-quantitative statistische Resultate der Dünnschnitte nach Mankin (modifiziert)	75
4.4.1.1	Korrelation osteochondraler Zylinder und Empfängerbett	75
4.4.1.2	Korrelation Spenderstelle (Entnahmezona)	75
4.4.1.3	Korrelation Patella	76
4.4.2	Semi-quantitative statistische Resultate der Dünnschnitte der Geweberegeneration	76
4.4.2.1	Korrelation Spenderstelle (Entnahmezona)	76
<b>5</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>77</b>
5.1	OSCARTRAN IM TIERVERSUCH	78
5.2	PROBENAUFBEREITUNG UND -AUSWERTUNG	79
5.3	ERGEBNISSE	80
5.3.1	Schlachtfunde	80
5.3.2	Radiologische Untersuchung	82
5.3.3	Statistik	83
5.3.4	Autogene retrograde osteochondrale Zylindertransplantation	84
5.3.5	Spenderstelle (Entnahmezona)	86
5.3.6	Patella	89
5.4	GESAMTURTEIL	90
5.5	PERSPEKTIVEN	92
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>95</b>
<b>7</b>	<b>ANHANG</b>	<b>107</b>
7.1	TOLUIDIN-BLAU O-FÄRBUNG	107
7.2	VAN KOSSA-FÄRBUNG	107
7.3	MCNEAL TETRACHROM-GEGENFÄRBUNG	108
7.4	OSCARTRAN-SET: DETAILSICHTEN	109
7.5	DOKUMENTATION DER OP-TECHNIK VON OSCARTRAN	112
7.6	LUPENMIKROSKOPISCHE BEFUNDE AM OSTEOCHONDRALEN ZYLINDER	114
7.7	LUPENMIKROSKOPISCHE BEFUNDE AN DER SPENDERSTELLE (ENTNAHMEZONE)	115
7.8	LICHTMIKROSKOPISCHE BEFUNDE AM REGENERATIONSGEWEBE DER SPENDERSTELLE (ENTNAHMEZONE)	116
7.9	LICHTMIKROSKOPISCHE BEFUNDE AM ZYLINDER UND AN DER SPENDERSTELLE	117
7.10	STATISTIK: LEVENE'S TEST UND PEARSON KORRELATION	118
7.10.1	Levene's Test	118
7.10.2	Pearson Korrelation	118
	<b>DANKSAGUNG</b>	<b>129</b>

## Glossar

ACI	Autogenous Cartilage Implantation
AO	Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen
ASIF	Association for the Study of Internal Fixation
BGW	Bindegewebe
dist.	distal
Donor side	Spenderstelle (Entnahmezona)
EZM	Extrazelluläre Matrix (synthetisiert von den Chondrozyten)
FGW	Fettgewebe
Graft	Osteochondrales Zylindertransplantat
h	höhere, medial gelegene Stelle
HIV	Humanes Immunodefizienz Virus
Host	Empfänger- oder Spenderbett; Mutter-/Wirtsgewebe
ICRS	International Cartilage Repair Society
IGF	Insulin-Like Growth Factor
i.m.	intramuskulär
Interface	Osteochondraler Grenzübergang (Transplantat/Empfängerbett)
I.U.	Internationale Einheiten
i.v.	intravenös
Kn.	Knochen
lat.	lateral
li	links
Lig.	Ligamentum
m	Mitte des osteochondralen Zylindertransplantates
m*	Mitte des nicht entfernten, alten Knorpels
M.	Musculus
MACI	Membran-induzierte autogene Chondrozyten-Implantation
Matrix flow	Destabilisierte und sich dadurch im Fluss befindende Matrix
med.	medial
NSAIA	Non-steroidal anti-inflammatory agent
OA	Osteoarthrose
OARSI	Osteoarthritis Research Society International
OATS	Autogenous Osteochondral Transplantation
OC	Osteochondrose
OCD	Osteochondrose mit Dissekant
OCT	Osteochondral Cylinder Transplantation
OP	Operation
p.o.	per os
prox.	proximal
PTH	Parathormon
r	Rand
re	rechts
s.c.	subkutan
sp	Spitzer Winkel ( $\pm 30^\circ$ )
st	Stumpfer Winkel ( $\pm 150^\circ$ )
t	tiefer, lateral gelegene Stelle
TB	Toluidin-Blau
TKA	Total Knee Arthroplasty
TM	Tidemark (Grenzlinie)
WAS	weisses Alpenschaf

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: „Histological-Histochemical Grading“ nach H.J. Mankin.....	25
Tabelle 2: ICRS-Klassifikationssystem.....	26
Tabelle 3: OARSI Knorpel-OA-Histopathologie-Klassifikationssystem .....	27
Tabelle 4: Überblick der Versuchsanordnung .....	42
Tabelle 5: „Histological-Histochemical Grading“ nach H.J. Mankin (modifiziert).....	58
Tabelle 6: Makroskopische Befunde am osteochondralen Zylinder.....	67
Tabelle 7: Clusterformation; Empfängerbett und Transplantat .....	70
Tabelle 8: Levene's Test; osteochondraler Zylinder und Empfängerbett, „Mankin“ (modifiziert) .....	119
Tabelle 9: Levene's Test; Spenderstelle (Entnahmezona), „Mankin“ (modifiziert) .....	120
Tabelle 10: Levene's Test; Patella, „Mankin“ (modifiziert).....	121
Tabelle 11: Levene's Test; Spenderstelle (Entnahmezona), „Gewebereneration“ .....	122
Tabelle 12: Pearson Korrelation; Empfängerstelle mit osteochondralem Zylinder, „Mankin“ (modif.) .	123
Tabelle 13: Pearson Korrelation; Spenderstelle (Entnahmezona), „Mankin“ (modifiziert).....	124
Tabelle 14: Pearson Korrelation; Patella, „Mankin“ (modifiziert).....	125
Tabelle 15: Pearson Korrelation; Spenderstelle (Entnahmezona), „Gewebereneration“ (Teil 1).....	126
Tabelle 16: Pearson Korrelation; Spenderstelle (Entnahmezona), „Gewebereneration“ (Teil 2).....	127
Tabelle 17: Pearson Korrelation; Spenderstelle (Entnahmezona), „Gewebereneration“ (Teil 3).....	128

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: <i>Oscartran</i> Set-Übersicht.....	41
Abbildung 2: Zylinder/Empfängerbett; Lokalisationen der Mankin-Messungen .....	59
Abbildung 3: Spenderstelle (Entnahmezone); Lokalisationen der Mankin-Messungen.....	59
Abbildung 4: Patella; Lokalisationen der Mankin-Messungen .....	59
Abbildung 5: Spenderstelle (Entnahmezone); Lokalisationen der Geweberegeneratmessungen .....	61
Abbildung 6: Radiologische Gegenüberstellung der Transplantatknochendichten (8Wo/24Wo) .....	66
Abbildung 7: Ursachen und Folgen der patellofemorale und tibiokondylären Chondrosis .....	81
Abbildung 8: 1.) Zielinstrumentarium der Defektzone mit moniertem Zielbügel.....	109
Abbildung 9: 2.) Kirschnerdrähte mit 3.) Clipon Briden.....	109
Abbildung 10: 4.) Zweistufenbohrer.....	109
Abbildung 11: 5.) Tibiakopffräse .....	109
Abbildung 12: 6.) Zielinstrumentarium der Spenderstelle (Entnahmezone) .....	110
Abbildung 13: 7a.) T-Griff und 7b.) eingelassener T-Griff.....	110
Abbildung 14: 8.) Hohlfräse und 9.) Entnahmehülse .....	110
Abbildung 15: 10.) Stößel mit Kugelpfende und 11.) Schlaginstrument.....	111
Abbildung 16: Schneidbank.....	111
Abbildung 17: Defektzone .....	112
Abbildung 18: Vorbereitung der osteochondralen Tunnelbohrung .....	112
Abbildung 19: Endfertigung der osteochondralen Tunnelbohrung .....	112
Abbildung 20: Spenderstelle (Entnahmezone).....	112
Abbildung 21: Zielinstrumentarium der Entnahmezone.....	113
Abbildung 22: Entnahme des osteochondralen Zylinders .....	113
Abbildung 23: Endbearbeitung des osteochondralen Zylinders mit Schneidbank .....	113
Abbildung 24: Nach Einlassen des Zylinders in den vorbereiteten osteochondralen Tunnel .....	113
Abbildung 25: Befunde am osteochondralen Zylinder „Dickschnitte“ .....	114
Abbildung 26: Befunde an der Spenderstellen (Entnahmezone) „Dickschnitte“ .....	115
Abbildung 27: Befunde am Regenerationsgewebe der Spenderstelle (Entnahmez.) „Dünnschnitte“ .....	116
Abbildung 28: Befunde am osteochondralen Zylinder „Dünnschnitte“ .....	117
Abbildung 29: Befunde an der Spenderstelle (Entnahmezone) „Dünnschnitte“ .....	117

# Zusammenfassung

## Einführung

In der vorliegenden Arbeit wurde ein neuartiges Instrumentarium *Oscartran* am Schaf getestet, mit dessen Etablierung in der orthopädischen Chirurgie als primäres Ziel.

## Material und Methoden

Das Instrumentarium sollte die retrograde Transplantation eines osteochondralen Zylinders (Ø6mm) zur Rekonstruktion der Knorpeloberfläche nach lokal begrenzten Läsionen im Tibiaplateau ermöglichen, sowie die dazu im Winkel passende Entnahme des Transplantates an der Trochlea ossis femoris und Vorbereitung für die Insertion durch einen Knochentunnel im Tibiaplateau nach dem Press-fit-Verfahren. Dazu wurden XX weisse Alpenschafe als Versuchstiere verwendet, die für eine Dauer von 8 bis 24 Wochen beobachtet wurden. Nach der Schlachtung der Tiere wurden die Kniegelenke makroskopisch untersucht, die Knorpel-Knochenblöcke mit dem entsprechenden Knochentunnel, sowie die Entnahmestellen und die Patella entnommen und für die Histologie in Polymethylmethacrylat eingebettet. Die Oberflächen der Dick-/Dünnschnitte wurden entweder mit Toluidinblau oder mit van Kossa/MacNeal gefärbt. Die osteochondralen Veränderungen am Transplantat, an der Patella und an der Entnahmezone wurden anhand eines modifizierten Scoresystems nach Mankin erfasst und statistisch mit dem „T-Test nach Levene’s“ und mit der „Korrelation nach Pearson“ ausgewertet.

## Ergebnisse

Zwei der acht Versuchstiere zeigten ein hervorragendes Ergebnis hinsichtlich Zylindertransplantation, Osseointegration und chondraler Regeneration.

Bei den anderen sechs Tieren gelang es nicht, die ursprüngliche (intakte) Knorpeloberfläche mit dem Schneidinstrument zu durchstossen, sodass das Transplantat darunter zu liegen kam.

## Diskussion

Die zu hohe Flexibilität des Zielbügels im Kniegelenk, die Grössenverhältnisse des Kniegelenkes beim Schaf und die intakte Knorpeloberfläche wurden für diesen Fehler verantwortlich gehalten. Nichts desto trotz konnte bei allen Schafen eine gute Knochenheilung des knöchernen Anteils des Transplantates beobachtet werden. Da das Instrumentarium den Proportionen des menschlichen Kniegelenks angepasst ist, sollten dort diese Komplikation vermieden werden können.

## Schlüsselwörter

Tibiaplateau-Rekonstruktion, gewinkelte autogene osteochondrale Zylinder, retrograde Transplantation, Press-fit-Technik

# Abstract

## Introduction

*Oscartran*, a new surgical instrument was tested for the reconstruction of local lesions of the tibia plateau.

## Materials and Methods

The equipment was especially designed to harvest an autologous osteochondral plug ( $\varnothing 6\text{mm}$ ) at the medial aspect of the femoral trochlea and, thereafter, insert it retrograde and at the same angle through a local bone tunnel into the tibia plateau using a pressfit technique.

XX white Alpine sheep served as experimental animals and were followed for 8 to 24 weeks. After sacrifice, the stifle joints were evaluated macroscopically placing focus on cartilage surface reconstruction and/or cartilage degeneration of the plugs, the adjacent cartilage and patella surface. Histology of non-decalcified bone samples was performed by means of embedding blocks containing the osteochondral blocks in polymethylmetacrylate. Ground ( $30\text{--}40\mu\text{m}$ ) and thin ( $5\mu\text{m}$ ) sections were cut and either (surface-) stained with toluidine blue or van Kossa/MacNeal. A modified Mankin score was used to document changes of the cartilage surfaces of the patella, the tibia plateau and the unfilled donor side and finally statistically evaluated using “T-Test of Levene’s” and “Correlation of Pearson”.

## Results

Two (2/8) sheep achieved excellent results regarding insertion of the osteochondral plugs, osseointegration and regeneration of the cartilage surface. The other six transplants were not placed correctly, but were underlying the original cartilage that could not be penetrated with the cartilage cutter.

## Discussion

This meagre result was attributed to the high flexibility of the aiming device in the stifle joint that could not counteract the cartilage cutter coming from the bony tunnel, but allowed the original cartilage to be lifted. Furthermore, the small size of the stifle joint in the sheep did not permit visualization of the cartilage surface. Nevertheless, osseointegration of the osteochondral plugs was excellent in all sheep and since the surgical equipment is originally adjusted to the human knee, these complications should be avoided.

## Keywords

Tibiaplateau reconstruction, angled osteochondral autograft, retrograde transplantation, pressfit technique



# 1 Einleitung

Tibiaplateaufrakturen zählen noch heute zu den gefürchteten Problemfrakturen in der orthopädischen Chirurgie, da sie in den meisten Fällen offen anatomisch reponiert und osteosynthetisch fixiert werden müssen. Die Rekonstruktion solcher Unfallfolgen gestaltet sich vor allem wegen der sich entwickelnden schweren osteochondralen Arthropathie äusserst schwierig, weshalb die Situation bei den häufig davon betroffenen jüngeren, sportlich aktiven Patienten besonders heikel ist. Da es sich in den meisten Fällen um intraartikuläre, sogenannte „high energy“ Frakturen handelt mit resultierenden tiefen osteochondralen Defekten, sind diese nur schwierig zu therapieren. Die damit assoziierten Komplikationen sind häufig und vielfach begleitet von schweren Spätschäden.

Ziel der Behandlung ist die operative Wiederherstellung einer stufenfreien Knorpeloberflächenkongruenz, damit eine Gelenkbiomechanik wieder erlangt werden kann, welche den Patienten eine schmerzfreie Bewegung und Belastung auf Dauer erneut erlaubt. Dennoch entwickelt sich aufgrund der durch das Trauma aufgetretenen Gewalteinwirkung in vielen Fällen eine Arthrose des betroffenen Gelenkabschnittes, obwohl in der Anfangsphase häufig gute radiologische Ergebnisse zu beobachten sind.

Etablierte rekonstruktive Operationstechniken, die eine vollständige Wiederherstellung des Tibiaplateaus erbringen, existieren bislang nicht. Als Lösungsmöglichkeit kann die autogene osteochondrale Transplantation (OATS) von Zylindern erwogen werden, die zur Rekonstruktion osteochondraler Defekte an Femurkondyle und Talussschulter etabliert ist. Diese Technik verlangt jedoch eine antegrade Transplantation der Knorpel-Knochen-Zylinder.

Antegrade Operationstechniken sind an der Tibiakopfgelenkfläche technisch nicht durchführbar, weil der Zugang zum Plateau durch die darüber sich befindenden Menisken verschlossen ist. Aufgrund der beschriebenen anatomischen Gegebenheit am Schienbeinkopf ist zu prüfen, ob eine retrograde Knorpel-Knochen-Zylindertransplantation chirurgisch realisierbar ist.

### 1.1 Technik der autogenen osteochondralen Zylindertransplantation

In der Wissenschaft wurde die Technik der osteochondralen Zylindertransplantation (OCT) erstmals zu Beginn des 20sten Jahrhunderts<sup>1</sup> beschrieben. Obwohl bereits in den 60er-Jahren<sup>2</sup> autogene Transplantate erprobt wurden, stiess diese Technik erst in den 90er-Jahren<sup>3-6</sup> auf ein breites Interesse in der Knorpelforschung. Kein Verfahren hat so spektakuläre frühe postoperative Ergebnisse auszuweisen wie die primär stabile Press-fit-Technik<sup>5,7-9</sup> der osteochondralen Zylindertransplantation. Das Verfahren beruht darauf, dass Knorpel-Knochen-Zylinder mit Präzisions-Instrumenten aus Regionen mit gesunder hyaliner Knorpeloberfläche entnommen und in vorbereitete Transplantatlager zum Ersatz geschädigter Knorpelregionen übertragen werden. Das Transplantat weist dabei einen geringgradig grösseren Durchmesser auf und lässt sich auf diese Weise mit hoher Primärstabilität im Defektbezirk verankern. Diese Technik wurde erfolgreich tierexperimentell untersucht und ist inzwischen klinisch etabliert. Trotzdem liegen nur wenige Erkenntnisse hinsichtlich der retrograden Press-fit-Zylindertransplantation als Operationstechnik vor.

### 1.2 Problemstellung

Bisher war kein Instrumentarium bekannt, welches sich für die retrograde Entnahme der Defektstelle im Tibiaplateau geeignet hätte. Auch die konventionell hergestellten Rundfräsen erlaubten bisher nur einen stark eingeschränkten osteochondralen Einsatz und bedürfen zusätzlich eines Zielinstrumentariums zur exakten Ansteuerung des Defektes. Der abschliessende Bohrvorgang an der Tibiakopf kortikalis scheiterte bisher mit den normalen Rundfräsen, da diese aufgrund der notwendigen Entnahme-Winkelung die Oberschenkelrolle tangieren und immer das Risiko in sich bargen, deren Knorpeloberfläche gleichzeitig zu schädigen. Für die Entnahme der autogenen, zylindrischen Transplantate mit korrespondierender Oberflächenwinkelung existierte gleichfalls kein Zielinstrumentarium.

### 1.3 Zielsetzung der Versuchsstudie

Hauptziel dieses Versuches ist die experimentelle Überprüfung und Entwicklung der chirurgischen Operationstechnik der retrograden Transplantation von gewinkelten osteochondralen Zylindern unter Anwendung der Press-fit-Technik im Tibiaplateau beim Schaf als Tiermodell mit deren Etablierung in der orthopädischen Chirurgie.

Mittels dieser Studie soll dabei untersucht werden, ob posttraumatische Knorpeldefekte am Tibiaplateau durch diese Transplantationstechnik mit dem *Oscartran*-Instrumentarium rekonstruierbar sind und auf Dauer überlebensfähig sein können.

Weiter soll untersucht werden, ob sich der transplantierte autogene knöcherne Anteil des Zylinders unbeschädigt und exakt im Empfängerbett integrieren lässt und ob unter Anwendung dieser Methode ein Überleben auf Zeit der chondralen Oberfläche gewährleistet und sichergestellt werden kann.

Da bisher kaum Erkenntnisse über das Langzeitverhalten der autogenen Transplantatspenderstelle als auch der korrespondierenden patellofemoralen Gleitfläche bestehen, sollen das Regenerationspotential an der Entnahmezone und die degenerativen osteochondralen Veränderungen der Kniescheibenlager genauer untersucht und beschrieben werden.

### 1.4 Versuchsanordnung

Experimentell wurde retrograd an acht weiblichen, adulten, weissen Alpenschafen (WAS) an der tragenden Gelenkfläche des lateralen Tibiaplateaus unter zu Hilfenahme des Zielinstrumentariums ein im Durchmesser 6mm betragender Tunnel ausgebohrt (Empfängerbett). Das autogene osteochondrale Transplantat wurde am selbigen bereits eröffneten Kniegelenk an der medialen Femurkondyle mit einem weiteren Zielgerät gewonnen (Spenderstelle = Entnahmezone). Der Einsatz dieses Gerätes garantierte, dass der gewonnene Spenderzylinder die identische Winkelung der osteochondralen Oberfläche des an der Tibia zuvor abgetragenen Knorpel-Knochen-Tunnels von circa 30° aufweist. Unter Anwendung der Press-fit-Technik wurde der gewonnene autogene Zylinder mit einem Durchmesser von 6mm und einer Länge von circa 7-11mm in den vorbereiteten Tunnel transplantiert.

In Intervallen von 8 und 24 Wochen wurden die Tiere geschlachtet. Die gewonnenen Präparate wurden makroskopisch begutachtet, radiologisch festgehalten und histologisch beurteilt.

Die Knorpelveränderungen sowie die Umbauvorgänge im subchondralen Knochen am osteochondralen Zylindertransplantat und dem Empfängerbett als auch die der Spenderstelle und

der Patella wurden anhand eines modifizierten Gelenkknorpel-Scoresystems, welches sich von dem von Mankin et al. ableitet, qualitativ und semi-quantitativ erfasst und statistisch ausgewertet. Gleichfalls einer statistischen Beurteilung unterzogen wurde das gebildete Regenerationsgewebe der Spenderstelle.

## 2 Literaturübersicht

### 2.1 Das Kniegelenk des Schafes als Versuchsmodell

Ein dem Menschen möglichst physiologisch und anatomisch homologes und somit aussagekräftiges phylogenetisch hochstehendes Tiermodell<sup>10</sup> ist Voraussetzung für ein erfolgreiches Übernehmen einer Tierstudie in die Humanmedizin.

Ein ideales Versuchsmodell, welches kostengünstig, nach ethischen Gesichtspunkten vertretbar und direkt vergleichbar zum Menschen wäre, existiert leider nicht. Es ist deshalb von entscheidender Bedeutung, in der frühen Entwicklungsphase eines Projekts abzuwägen, welches Tiermodell<sup>11-19</sup> alle im Versuch gestellten Fragen vergleichbar zum Menschen beantworten kann, damit die zu belegende beziehungsweise widerlegende Hypothese nicht bereits am falsch gewählten Tiermodell scheitert<sup>20</sup>.

Da der juvenile Säugetierorganismus ein vom Erwachsenen abweichendes osteochondrales Regenerationspotential besitzt, muss das gewählte Versuchsmodell ein dem Entwicklungsstadium der Zielspezies entsprechendes Alter aufweisen; beispielsweise ist beim ovinen Skelett der Reifungsprozess erst im Alter von zwei Jahren abgeschlossen.

Das Schaf, welches als erstes Wildtier in der Geschichte der Evolution gezähmt und in die schützende Obhut des Menschen aufgenommen wurde, findet seinen Domestikationsursprung vor etwa 10'000 Jahren in Westasien in der Gegend des heutigen Nordirak. Es ist dank seiner geringen Haltungsansprüche ein genügsames, kostengünstiges und einfach zu betreuendes, äusserst belastbares Versuchstiermodell. Dieses erreicht im Adultstadium ein zum erwachsenen Menschen vergleichbares Körpergewicht. Zugleich weist das Schaf eine diesem ähnliche Stoffwechselgeschwindigkeit des Skelettsystems auf, was bei der Knochen-Knorpel-Forschung von grossem Nutzen und Vorteil ist<sup>10</sup>. Trotzdem liegen dem ovinen muskuloskeletalen Körperbau ungleich andere anatomische als auch mechanische Verhältnisse zu Grunde. Es ist zu beachten, dass dessen Kniegelenk in seiner natürlichen Stellung eine Winkelung von beinahe 90° aufweist, leicht nach aussen rotiert ist und die Streck- und Beugebewegungen, sowie die limitierten Drehbewegungen, bedingt durch die Verschiebbarkeit der Menisken (Kniegelenk = inkongruentes, unvollkommenes Wechselgelenk)<sup>21</sup>, im Vergleich zum Menschen nur in geringem Umfang möglich sind.

Beim Schaf sind in den Gelenken allgemein dickere Knorpelschichten zu finden, welche sich durch die ständige Mehrbelastung aller vier Extremitäten im Gegensatz zum Menschen erklären lassen. Die Dicke der Knorpelschicht am Kniegelenk beträgt etwa zwei Millimeter auf dem Tibiaplateau, zwei Millimeter im Bereich der Hauptbelastungszone der Femurkondylen,

inklusive der *Facies articularis femoris* und zwei bis drei Millimeter auf der *Facies articularis patellae*. Es ist bekannt, dass die maximale Knorpeldicke direkt korreliert mit dem Körpergewicht einer Spezies<sup>22</sup>. Die Schafpatella, charakterisiert durch einen markanten Führungskamm an der *Facies articularis*, ist durch diese gut in der tief eingekerbten *Trochlea* zwischen den beiden Femurkondylen geführt. Die zudem an der Patella inserierenden Band- und Sehnenstrukturen verhindern ein Seitwärtsgleiten der Patella. Bei der Ziege konnte bewiesen werden, dass das mediale parapatellare *Retinaculum patellae* deutlich dünner ist als dasjenige des Menschen. Wird dieses Ligament in chirurgischen Eingriffen geschädigt, so kann daraus eine Subluxation der Patella resultieren, welche eine patellofemorale Chondrosis nach sich ziehen kann<sup>23</sup>. Dies könnte unter Umständen auch beim Schaf zu erwarten sein, da dieses eine ähnliche Kniegelenkanatomie aufweist wie die Ziege.

Am Tibiaplateau wurden zwei sich unterscheidende Anordnungen der Kollagenfasern beobachtet. Eine blattähnliche (Mensch, Schwein und Hund) und eine säulenartige (Schaf, Rind, Kaninchen, Ratte), diesbezüglich ist die Kollagenstruktur des Schweins am ehesten mit der des Menschen zu vergleichen. Sind morphologische Auswertungen am Tiermodell geplant, so sollte dieser Aspekt berücksichtigt werden<sup>22</sup>.

Bei der Betrachtung der Menisken kann festgestellt werden, dass diese in Relation zum Menschen deutlich dicker sind, wodurch eine bessere Kongruenz der Menisken mit den artikulierenden Femurkondylen ermöglicht wird. Es scheint, dass dadurch eine bessere Absorption der in den meniskofemoralen Gelenken wirkenden Druckkräfte herrscht.

Eine auffällige strukturelle Besonderheit des ovinen Kniegelenks besteht darin, dass die Sehne des *M. extensor digitorum longus* intraartikulär durch das Gelenk zieht, aufgrund dessen der Muskel einen zweigelenkigen Verlauf besitzt. Der Ursprung dieses Muskels liegt kraniallateral am lateralen Femurkondylus. Zudem fehlt das *Ligamentum menisci posterius* als weitere strukturelle Abweichung von der Anatomie des menschlichen Kniegelenks<sup>24</sup>.

## 2.2 Die natürliche Gelenkknorpelheilung/-regeneration

Schriften, in welchen Knorpel in der Geschichte zum ersten Mal beschrieben wird, sind auf Dokumente zurückzuführen, die aus dem 4ten Jahrhundert vor Christus stammen und vom griechischen Philosophen Aristoteles (\*382 v. Chr.; †322 v. Chr.) verfasst sind<sup>25</sup>.

Die mangelnde Regenerationsfähigkeit des Knorpels wurde schon sehr früh erkannt. Eine für die Knorpelforschung nachhaltige schriftliche Aufzeichnung stammt aus dem 18ten Jahrhundert<sup>26</sup> und lässt sich als erste Forschungsarbeit bezeichnen, welche sich mit Gelenkknorpel

erstmals im wissenschaftlichen Sinne auseinandersetzt. So ist der Gelenkknorpel ein Gewebe, welches nur im Juvenilalter in der Lage ist, ausreichend zu regenerieren. Mit Erlangen des Erwachsenenalters geht das intrinsische Reparaturpotential der Knorpelzellen beinahe vollständig verloren und ist auf extrinsische Heilungsmechanismen der zur Metaplasie befähigten Stammzellen des vaskularisierten para-artikulären Bindegewebes/Knochenmarks - deren Zahl mit zunehmendem Alter stark rückläufig ist<sup>27</sup> - angewiesen<sup>28,29</sup>. Eine mögliche Regeneration des Knorpelgewebes wird zusätzlich erschwert und limitiert durch dessen avaskuläre Natur<sup>30</sup> und des tiefen Gehalts an Chondrozyten. Diese Knorpelzellen weisen eine geringe mitotische Aktivität auf und sind zudem in einem Netzwerk aus Kollagenfasern, Proteoglykanen und anderen Proteinen gefangen. Traumatische Gelenkknorpeldefekte (>3mm) heilen in den seltensten Fällen spontan<sup>31-35</sup>. Es wird angenommen, dass die den Knorpelläsionen direkt benachbarten Chondrozyten fähig sind zu einer beschränkten Migration in die geschädigte Region und kleinste Änderungen in der Knorpelmatrix wahrnehmen können. Sie können mit einer gesteuerten Makromolekülsynthese kleine Schäden in der extrazellulären Matrix (EZM) beheben<sup>36,37</sup>, sind aber weder zur Proliferation befähigt, noch bei grösserem Defektausmass in der Lage, den Bedarf an Makromolekülen zu decken, um eine organisierte Matrix, gleich derer eines gesunden Gelenkknorpels, wieder aufzubauen<sup>38,39</sup>. Ein progredient degenerativer Prozess ist die tragische Folge davon. Beim Gelenkknorpel handelt es sich um ein multiphasisches, aneurales, alymphatisches, avaskuläres, bradytrophes Gewebe, weshalb bei der Reparaturkaskade die Phase der Entzündung fehlt und nicht wie beim vaskularisierten Gewebe triphasisch (Nekrose -> Entzündung -> Reparatur)<sup>30</sup> ist. Solange die Läsion alleinig den Knorpel und nicht den darunter liegenden vaskularisierten subchondralen Knochen erreicht, scheint eine Rekrutierung von undifferenzierten Zellen nicht möglich. Bleibt die Läsion auf den Gelenkknorpel beschränkt, besteht keine Möglichkeit Schäden von grösserem Ausmass zu beheben<sup>30</sup>. Ein natürlicher Regenerationsversuch kommt erst in Gange, wenn der subchondrale Knochen mitbetroffen ist<sup>30,35,40-43</sup>. Dieses Knorpelregenerat unterscheidet sich jedoch biochemisch und biomechanisch teilweise stark vom eigentlichen Gelenkknorpel<sup>44</sup>, da die geschädigten Knorpelareale meistens nur durch minderwertige Bindegewebsfasern, Faserknorpel und wenig hyalinen Knorpel ersetzt werden und so einer Belastung auf Dauer nicht standhalten können<sup>15,34,45-49</sup>. Der bis heute ungelöste Sachverhalt der stark limitierten Knorpelregeneration mit den nach sich ziehenden Spätschäden, stellt die orthopädische Chirurgie vor grosse Probleme und ist Grund dafür, dass seit geraumer Zeit<sup>50</sup> in der Knorpelforschung versucht wird, geeignete Knorpeltransplantate und Ersatzmaterialien zu etablieren.

## 2.3 Tibiaplateaufrakturen beim Menschen

Tibiaplateaufrakturen sind komplikationsträchtige Unfallverletzungen, die aufgrund der Einwirkung hoher physikalischer Kräfte entstanden sind. Da es sich in den meisten Fällen um intraartikuläre, sogenannte „high energy“ Frakturen mit resultierenden tiefen osteochondralen Läsionen handelt, sind sie nur schwierig zu therapieren. Die damit assoziierten Komplikationen<sup>51-53</sup> wie Wundinfektionen, Implantatversagen, Hämarthros, septische Gelenkinfektionen, tiefe Beinvenenthrombosen, Lungenembolien, Entwicklung einer Malunion oder Non-Union sind häufig und vielfach begleitet von schweren Spätschäden wie Gelenkinkongruenz und –instabilität, Osteoarthritis<sup>54</sup>, Ankylosen, Entwicklungen von Fehlstellungen<sup>52</sup>, Einbusse der Beinlänge, neurovaskuläre Versorgungsstörungen etc. und den damit verbunden Schmerzen<sup>51,53</sup>.

Bei dieser Form von Verletzung werden drei Hauptgruppen<sup>55</sup> unterschieden:

(vergleiche dazu Abschnitt: 2.3.3)

- **DIE DEPRESSION**
- **DIE SPLITTERFRAKTUR**
- **DIE BIKONDYLÄRE FRAKTUR**

Die heute gängigsten Klassifikationen der Tibiaplateaufrakturen, auch bekannt als Tibiakopffrakturen, sind die nach Schatzker und die AO/ASIF-Klassifikation:

### 2.3.1 Klassifikation nach Schatzker<sup>56</sup>

- **Typ I** laterale Splitterfraktur
- **Typ II** Splitterfraktur und Depression
- **Typ III** reine laterale Depression
- **Typ IV** reine mediale Depression
- **Typ V** bikondyläre Fraktur
- **Typ VI** Splitterfraktur des Tibiaplateaus und metadiaphysäre Fraktur



### 2.3.2 AO/ASIF-Klassifikation<sup>57</sup>

Tibiaplateaufrakturen werden in die Kategorie (41) der proximalen Tibia-/Fibulafrakturen eingeteilt:

#### **41-A EXTRA-ARTIKULÄRE FRAKTUR**

##### **41-A1 AVULSIONSFRAKTUR**

##### **41-A2 EINFACHE METAPHYSÄRE FRAKTUR**

##### **41-A3 METAPHYSÄRE MEHRFRAGMENTFRAKTUR**

#### **41-B PARTIELLE ARTIKULÄRE FRAKTUR**

##### **41-B1 REINE SPLITTERFRAKTUR**

##### **41-B2 REINE DEPRESSION**

##### **41-B3 SPLITTERFRAKTUR UND DEPRESSION**

#### **41-C KOMPLETTE ARTIKULÄRE FRAKTUR**

##### **41-C1 EINFACHE ARTIKULÄRE FRAKTUR MIT EINFACHER METAPHYSÄRER FRAKTUR**

##### **41-C2 EINFACHE ARTIKULÄRE FRAKTUR MIT METAPHYSÄRER MEHRFRAGMENTFRAKTUR**

##### **41-C3 ARTIKULÄRE MEHRFRAGMENTFRAKTUR**

Es wird davor gewarnt, alleine anhand des Frakturtypus das therapeutische Vorgehen festzulegen. Die Schwere des Weichteiltraumas zusammen mit den Schäden am Gelenkknorpel, an den Menisken sowie am Bandapparat, als auch das Alter, das Körpergewicht, die vielleicht bereits bestandene Achsenfehlstellung der Gliedmasse und die Aktivität des Patienten, sind weitere wichtige Parameter, welche ein Gelingen des Vorhabens bestimmen<sup>51,58</sup>.

Es gilt vorerst abzuwägen, ob die Verletzung konservativ behandelt werden kann oder ob ein chirurgisches Eingreifen induziert ist.

Eine konservative Therapie kommt nur dann in Frage, wenn die Entwicklung einer Gelenkinstabilität oder die einer Gelenkdeformation sicher ausgeschlossen werden kann.

Patienten, die für diese Form der Therapie in Frage kommen, haben in den meisten Fällen eine gute Aussicht auf eine rasche Rehabilitation mit geringem Auftreten von Komplikationen.

Ein chirurgischer Eingriff wird unumgänglich bei Frakturdislokationen, welche eine Gelenkinstabilität zur Folge haben<sup>56,59</sup>.

Von grösster Bedeutung ist, das bestehende Weichteiltrauma durch einen chirurgischen Eingriff nicht noch zu verschlimmern und damit eine zwangsläufige Devaskularisation des Plateaus herbeizuführen. Es wird empfohlen, dass diese Operationen geübte Chirurgen vornehmen sollten, da deren erzielt Resultat nicht nur besser, sondern auch deren Komplikationsrate deutlich geringer ist<sup>60</sup>.

Zahlreiche Studien belegen, dass es vor allem deren zwei Faktoren sind, welche das chirurgische Management und dessen Ergebnis massgebend diktieren; es sind dies die Instabilität und die Malformation des Knies, welche sich nach einer derartigen Fraktur entwickeln können<sup>56,61,62</sup>.

### 2.4 Chirurgisches Vorgehen bei Tibiaplateaufrakturen

**Depressionsfrakturen** (Schatzker Typ III) können oftmals mit dem Einbringen von subchondralen Schrauben und abstützenden Knochentransplantaten mit fluoroskopischer oder arthroskopischer Hilfe angegangen werden.

**Splitterfrakturen** (Schatzker Typ I, II, IV) müssen offen anatomisch ohne jede Gelenkstufe reponiert und osteosynthetisch fixiert werden.

**Bikondyläre Frakturen** (Schatzker Typ V, VI) sind am schwierigsten zu beheben und stellen höchste Ansprüche auch an versierte Chirurgen. Einerseits ist das zerstörte Plateau mit dessen ursprünglicher Gelenkknorpeloberfläche exakt zu reponieren, andererseits muss mit einer zusätzlichen externen Fixation das rekonstruierte Plateau an der Diaphyse möglichst ohne Achsenabweichung befestigt werden<sup>55</sup>.

Leider kann bei all diesen Methoden der Primärschaden des Gelenkknorpels in seiner Regeneration nicht beeinflusst werden, weshalb dessen Schicksal in den meisten Fällen in schweren, schmerzhaften Arthropathien mündet. Bis heute ist nicht geklärt, welcher Faktor hauptsächlich dafür verantwortlich gemacht werden kann, dass sich eine posttraumatische Arthritis/Arthrose entwickelt. Ist es die unzureichende chirurgische Wiederherstellung der geschädigten Knorpelstruktur/-oberfläche oder die durch das Trauma hervorgerufene schwere, irreversible Verletzung des Knorpels<sup>58</sup>? In der Literatur sind hinsichtlich dieser Verletzung nur wenige Studien bekannt, die sich mit einer operativen Rekonstruktion des Knorpels im Tibiaplateau auseinandergesetzt haben<sup>33,63-67</sup>.

## 2.5 Retrograde osteochondrale Chirurgie beim Menschen

Im Bereich der retrograden osteochondralen Chirurgie wurden bislang nur wenig Therapieversuche unternommen, obwohl ohne deren Hilfe einige Zonen der Schulter- und Beckengliedmassen<sup>68</sup>, wie zum Beispiel die Trochlea tali<sup>69-79</sup>, das Köpfchen des Os metatarsale V<sup>80</sup>, die distale Tibia<sup>66</sup> und das Tibiaplateau<sup>66,67,69</sup>, nicht oder nur unter der Inkaufnahme einer daraus resultierenden Schädigung der Gelenkintegrität zugänglich sind.

Nicht zuletzt aus den oben genannten Gründen sehen sich Orthopäden oftmals, besonders bei Kniearthropathien, wie dies zum Beispiel bei vorangegangenen schweren Tibiaplateaufrakturen der Fall ist, gezwungen, zu Osteotomien, unikompartementen oder totalen Kniearthroplastiken (TKA) und Kniearthrodesen zu greifen, um ein Fortschreiten der Pathologie zu unterbinden und so das Leiden des Patienten zu lindern.

Die Osteotomie ist eine Massnahme, die bei einer nicht entzündlichen Osteoarthritis (OA) eines einzelnen gewichttragenden Kniegelenkabschnittes in Frage kommt<sup>81</sup>. Osteotomien werden bevorzugt bei jungen, aktiven Patienten angewendet. Die unikompartemente oder totale Kniearthroplastik ist mehrheitlich älteren, leistungsschwächeren Patienten reserviert. Die totale Kniearthroplastik ist die Therapie der Wahl bei einer bi- oder trikompartementen OA des Knies, vergesellschaftet mit einer entzündlichen Arthritis des Gelenks. Die Arthrodesen ist eine chirurgische Notfallmassnahme und bleibt der orthopädischen Chirurgie als letzte Instanz bei einer sich im Endstadium befindenden Kniearthrose vorbehalten<sup>82</sup>.

Um in Zukunft solche invasiven Eingriffe zu minimieren, ist es unabdingbar, neue Techniken zu entwickeln, die einfach zu handhaben sind, exakte Bohrungen ohne aufwändige computer-assistierte Techniken erlauben und somit auf Kontrollen mittels Röntgenbildverstärkern künftig verzichten können.

## 2.6 Klassifikation artikulärer Knorpeldefekte

Mechanisch bedingte artikuläre Knorpeldefekte lassen sich anhand ihres Gewebeschadens grundlegend in drei Typen einteilen, wobei jeder Typus eine eigene spezifische Form der Geweberegeneration hervorruft<sup>83,84</sup>.

- **Typ I**                      Zell- und Matrixschaden des Gelenkknorpels und des subchondralen Knochens ohne visuell feststellbare Veränderungen der Integrität der Gelenkknorpeloberfläche
- **Typ II**                      Sichtbare, mechanisch bedingte Veränderungen, die sich in Form von chondralen Fissurierungen, Flaps/Lappen oder chondralen Defekten im Gelenkknorpel äussern und auf diesen beschränkt sind
- **Typ III**                      Sichtbare, mechanisch bedingte Veränderungen im Gelenkknorpel und -knochen mit einhergehender intraartikulärer Frakturierung

### 2.6.1 Evaluation auf makroskopischer Ebene

Viele Knorpeldefekte sind von blossen Auge erkennbar und können so bereits unter zu Hilfenahme von etablierten Klassifikationsschemata einfach beurteilt werden.

Häufig angewendet werden diese nach Outerbridge und nach Bauer & Jackson als auch die ICRS-Klassifizierung.

#### 2.6.1.1 Outerbridge-Klassifikation

Outerbridge hat im Jahre 1961 ein Gradierungssystem für die Beurteilung der Chondromalazie an der Patella<sup>85</sup> entwickelt, welches mittels Modifizierungen<sup>86</sup> noch heute in der Orthopädie gebräuchlich ist.

- **Grad 1**                      **weicher Knorpel**
- **Grad 2**                      **Fragmentierung und Fissurierung (halber Durchmesser)**  
oberflächige Erosion od. Fissurierung/Lappen nicht bis zum subchondralen Knochen
- **Grad 3**                      **Fragmentierung und Fissurierung (ganzer Durchmesser)**  
tiefe Erosion od. Fissurierung/Lappen bis zum subchondralen Knochen
- **Grad 4**                      **Erosion bis auf den Knochen**  
Knorpelglatze; exponierter subchondraler Knochen

### 2.6.1.2 Klassifikation nach Bauer & Jackson<sup>87</sup>

Diese Klassifikation wurde in einer humananatomischen, arthroskopischen Studie an 140 Kniegelenken entwickelt. Die beobachteten Knorpelveränderungen wurden nach eigenem Ermessen klassifiziert und den zugrunde liegenden physikalischen Kräften zugeordnet.

Da die Typeneinteilung nicht einem aufsteigenden Schweregrad gehorcht, ist es deshalb möglich, dass mehrere Typen zugleich an einer veränderten Gelenkoberfläche beobachtet werden können.

#### Typ der Veränderung

- **Klasse I**                    **linearer Riss, vorwiegend aus Scherkräften resultierend**

Linearer Riss im Knorpel, manchmal bis auf den subchondralen Knochen reichend
- **Klasse II**                    **sternförmiger Riss, tritt nach Schlägen und Rotationskräften auf**

Divergierende Risse, oftmals mit zersplittertem Zentrum
- **Klasse III**                    **Flap/Lappen, durch Einklemmen der Gelenkstrukturen entstanden**

An der Spitze angehobenes Knorpelstück, welches an der Basis noch befestigt ist
- **Klasse IV**                    **Krater, meistens bedingt durch Scherkräfte**

Fehlendes Knorpelstück, meistens über die vollen Knorpeldicken

Unter den Läsionsrändern öfters Ablösung vom subchondralen Knochen

Der Defekt befindet sich in der gewichttragenden Zone

Die Läsionen zeigen einen scharfen, klar definierten Rand
- **Klasse V**                    **Fibrillation, repräsentiert die Frühphase der degenerativen Arthrose**

Die Fibrillation dehnt sich nicht über die volle Knorpeldicke aus

Es bestehen keine losen Lappen oder Knorpelstücke
- **Klasse VI**                    **Degeneration, lokalisierte Arthrose in der gewichttragenden Zone**

Degenerierter, weicher Knorpel, mit abbrechenden Knorpelstücken

Typ IV und V kommen gemeinsam vor

### 2.6.2 Evaluation auf mikroskopischer Ebene

Eine deutlich präzisere Untersuchung und Beurteilung des osteochondralen Zustandes eines erkrankten Gelenks ist durch eine histologische Untersuchung auf mikroskopischer Ebene möglich. Dank mannigfaltiger histochemischer Färbemethoden können Knorpelbestandteile wie Kollagenfasern, Proteoglykane, Glykosaminoglykane, mineralisierter und unmineralisierter Knochen und weitere Strukturen und Proteine kenntlich gemacht und beurteilt werden.

Der basophile, metachromatische Farbstoff der **Toluidin-Blau O-Färbung** (siehe Anhang 7.1) bindet selektiv an die polyanionischen Chondroitinsulfate, was eine Änderung des Farbspektrums der neu gebildeten Komplexe nach sich zieht und als Metachromasie bezeichnet wird. Je höher der Gehalt der in der extrazellulären Knorpelmatrix vorhandenen Proteoglykane, desto intensiver ist die Färbung<sup>88</sup>. Bereits im frühen Stadium der Knorpelerkrankung kommt es zum Verlust der Proteoglykane. Die Proteoglykanabnahme beginnt in den obersten Knorpelschichten und dehnt sich mit der Progression der Erkrankung auf alle Schichten des Gelenkknorpels aus<sup>89</sup>. Die von Mankin beobachtete Abnahme der Färbung bei erkranktem Knorpel kommt dadurch zustande, dass die neu synthetisierten Proteoglykane zwar länger sind als im gesunden Gelenkknorpel, dafür aber über eine geringere Anzahl an Glykosaminoglykanen mit daraus resultierender geringerer Bindungsstellenkapazität verfügen<sup>90</sup>. Dieses Phänomen der Entfärbung ist ein wichtiger Parameter, um den Schweregrad einer Osteoarthritis zu beurteilen.

Die **van Kossa-Färbung** (siehe Anhang 7.2) färbt die mineralisierten Knochentrabekel schwarz, während die **McNeal Tetrachrom-Gegenfärbung** (siehe Anhang 7.3) das Osteoid, welches die unmineralisierte, unreife Knochenmatrix mit den darin enthaltenen ungeordneten Kollagenfibrillen und Glykosaminoglykanen beziehungsweise Proteoglykanen, als türkisfarbene, hyaline Auskleidung zwischen dem schwarz gefärbten reifen mineralisierten subchondralen Knochen kenntlich macht. Die gebildete Menge an neu synthetisiertem Osteoid, welches die Trabekel auskleidet, korreliert direkt mit der Höhe des Knochenstoffwechsels, zum Beispiel bei Osteoarthritis. Gleichfalls ist damit eine Zunahme der subchondralen Knochenplatte verbunden.

Es existieren viele Vorschläge, die Degeneration des Knorpels und des darunter liegenden subchondralen Knochens bei der progressiven Osteoarthritis nach ihrem Schweregrad zu beurteilen. In der Vergangenheit haben sich vor allem die Klassifikation nach Mankin, das ICRS-System und das OARSI-System durchsetzen können.

### 2.6.2.1 Klassifikation nach Mankin<sup>91,92</sup>

Einer der ersten, der in den frühen siebziger Jahren auf dem Gebiet der Osteoarthritis den erkrankten Knorpel auf biochemischer und metabolischer Ebene untersuchte und dazu das Gradierungssystem „Histological-Histochemical Grading“ entwickelte, war Professor Dr. Henry Mankin. Noch heute wird dieses System in der modernen Knorpelforschung angewendet. Es zeigte sich, dass die Gradeinteilung nach Mankin sehr gut übereinstimmt mit der Schwere der Erkrankung.

Mankin konnte in seinen Arbeiten auch beweisen, dass eine Korrelation zwischen dem Proteoglykan-Verteilungsmuster und den Veränderungen im erkrankten Knorpel besteht.

**Tabelle 1: „Histological-Histochemical Grading“ nach H.J. Mankin**

<b>I</b>	<b>Struktur</b>	<b>Grad</b>
	a. normal	0
	b. Oberfläche unregelmässig	1
	c. Pannus und Oberfläche unregelmässig	2
	d. Spalt bis in die Übergangsschicht	3
	e. Spalt bis in die Radiärschicht	4
	f. Spalt bis in die kalzifizierte Schicht	5
	g. totale Disorganisation	6
<b>II</b>	<b>Zellen</b>	<b>Grad</b>
	a. normal	0
	b. diffuser Zellreichtum	1
	c. Clusters	2
	d. Zellarmut	3
<b>III</b>	<b>Toluidin-Blau O-Färbung</b>	<b>Grad</b>
	a. normal	0
	b. Färbung leicht reduziert	1
	c. Färbung mittelgradig reduziert	2
	d. Färbung stark reduziert	3
	e. keine Färbung sichtbar	4
<b>IV</b>	<b>Integrität der Grenzlinie (Tidemark)</b>	<b>Grad</b>
	a. intakt	0
	b. mit Blutgefässen durchbrochen	1

### 2.6.2.2 ICRS-Klassifikationssystem<sup>93,94</sup>

Dieses System ist nur dann anwendbar, wenn die Biopsie auch den subchondralen Knochen beinhaltet.

**Tabelle 2: ICRS-Klassifikationssystem**

<b>I Oberfläche</b>	<b>Score</b>
	3    eben, glatt, regelmässig
	1    diskontinuierlich, irregulär
<b>II Matrix</b>	<b>Score</b>
	3    hyalin
	2    Mischung aus hyalinem Knorpel und Faserknorpel
	1    reiner Faserknorpel
	0    nur Bindegewebsfasern
<b>III Zellanordnung</b>	<b>Score</b>
	3    säulenartig
	2    säulenartig und dazwischen Cluster
	1    reine Clusterformation
	0    Disorganisation der Zellen
<b>IV Vitalität der Zellpopulation</b>	<b>Score</b>
	3    mehrheitlich vital
	1    partiell vital
	0    < 10% vitale Zellen
<b>V subchondrale Knochen</b>	<b>Score</b>
	3    normal
	2    aktiver Knochenumbau (Remodelling)
	1    Knochennekrose, Granulationsgewebe
	0    von der Basis abgehobener, frakturierter Kallus
<b>VI Mineralisation</b>	<b>Score</b>
	3    normal
	1    abnormal, an untypischer Lokalisation



### 2.6.2.3 OARSI Knorpel-OA-Histopathologie-Klassifikationssystem<sup>95,96</sup>

**Tabelle 3: OARSI Knorpel-OA-Histopathologie-Klassifikationssystem**

Gewebereaktion	Grad	weitere assoziierte Kriterien
0 Oberfläche intakt, Knorpelmorphologie intakt	0	Oberfläche und Knorpel intakt
1 Oberfläche intakt	1.0	Zellen intakt
	1.5	abgestorbene Zellen
2 diskontinuierliche Oberfläche	2.0	Fibrillation der superfizialen Zone
	2.5	Oberflächenabrasion, mit Matrixverlust in der superfizialen Zone
3 vertikale Fissuren (Spalten)	3.0	Einfache Fissuren
	3.5	verzweigte, komplexe Fissuren
4 Erosion	4.0	Delamination der superfizialen Zone
	4.5	Excavation der Übergangsschicht
5 Denunziation	5.0	Knochenoberfläche intakt
	5.5	Präsenz von Regenerationsgewebe
6 Deformation	6.0	Osteophyten an den Rändern des Gelenks
	6.5	Osteophyten an den Rändern und zentral

**OA Knorpelhistopathologie-Stufeneinteilung**

Stufe	Anteil in %
	Oberfläche, Region, Volumen
S0	Keine OA Aktivität sichtbar
S1	< 10%
S2	10 – 25%
S3	>25 – 50%
S4	> 50%

Stufe = Höhe der Gelenkbeteiligung

**OA semiquantitative Score-Methode**

Grad	Stufe			
	S1	S2	S3	S4
G1	1	2	3	4
G2	2	4	6	8
G3	3	6	9	12
G4	4	8	12	16
G5	5	10	15	20
G6	6	12	18	24

Score = Grad x Stufe

## 2.7 Therapie artikulärer Knorpeldefekte

Erste überlieferte Knorpeltransplantationen sind aus dem Jahre 1865<sup>50</sup> erhalten.

Zahlreiche Versuche wie verschiedene Arten von Lavagen und Kurretagen (Debridement<sup>97</sup>, Shaving<sup>98</sup>) des geschädigten Knorpels; knochenmarkstimulierende Verfahren wie Perforation der subchondralen Knochenplatte durch multiple Perforationen<sup>34</sup> oder Drilling<sup>99</sup>, Spongialisation<sup>100</sup>, Abrasionsarthroplastik<sup>101</sup>, Mikrofrakturierung<sup>102,103</sup>; sowie Transplantationen von Knorpelschollen, chondrogenem Gewebe wie Periost<sup>104</sup> der langen Röhrenknochen oder Perichondrium<sup>105</sup> von Rippen stammend, xeno-<sup>106</sup>, allo-<sup>107</sup> oder autogene<sup>2,7,108</sup> Transplantationen von einzelnen osteochondralen Zylindern<sup>1</sup> (OCT) oder Mosaikplastiken<sup>3,109</sup> als auch die von autogenen Chondrozyten (ACI)<sup>110-112</sup> und der neueren Membran-induzierten autogenen Chondrozyten-Implantation (MACI)<sup>113</sup> wie auch mesenchymalen Stammzellen<sup>114</sup>, Osteotomien<sup>81</sup> und Versuche mit Endoprothesen<sup>115,116</sup> wurden seither in den vergangenen Jahren unternommen, leider nach wie vor mit einer nur sehr ernüchternden Erfolgsrate.

### 2.7.1 Osteochondrale Zylindertransplantation (OCT)

Tiefe osteochondrale Defekte in belasteten Gelenken, wie es das Kniegelenk darstellt, sind bislang in der modernen Orthopädie ein ungelöstes Problem und schwarzes Loch. Bei den Betroffenen handelt es sich häufig um ein jüngeres, sportlich aktives Publikum, deren Leiden einer oftmals traumatisch entstandenen Knorpelschädigung zugrunde liegt.

Ziel bei diesen Patienten ist eine Wiederherstellung der Knorpeloberflächenkongruenz, damit eine Gelenkbiomechanik wieder erlangt werden kann, welche eine schmerzfreie Bewegung und Belastung auf Dauer erneut erlaubt. Eine gängige Operationsmethode stellt derzeit die Transplantation von gesundem, an anderer Stelle bereits gewachsenem Knorpel, der zusammen mit seinem knöchernen Untergrund verpflanzt wird, dar. Keine Methode hat so spektakuläre frühe postoperative Ergebnisse auszuweisen wie die primär stabile Press-fit-Technik<sup>5,7-9</sup>, bei welcher der spongiöse Knochenuntergrund unter Kompression verpflanzt wird. Das Verfahren beruht darauf, dass osteochondrale Zylinder mit Präzisions-Instrumenten aus kaum mit Gewicht belasteten Gelenkregionen mit gesunder hyaliner Knorpeloberfläche entnommen und in vorbereitete Transplantatlager zum Ersatz geschädigter Knorpelregionen übertragen werden. Das Transplantat weist dabei einen geringgradig grösseren Durchmesser auf und lässt sich auf diese Weise mit hoher Primärstabilität im Defektbezirk verankern, weshalb das Transplantat problemlos und rasch an seiner neuen spongiösen Empfängerstelle einheilt.

Erstmals angewendet und beschrieben wird die Nutzung von osteochondralen Transplantaten im Jahre 1908<sup>1</sup> und wurde 1964<sup>2</sup> bereits in Form eines autogenen osteochondralen Zylinders, stammend aus dem posterioren Femurkondylus, zur Therapie von Knorpeldefekten am Kniegelenk eingesetzt. Eine Revolution erlebte dieses Verfahren jedoch erst in den 90er Jahren<sup>3-6</sup>, einerseits ermöglicht durch ein standardisiertes Präzisions-Instrumentarium andererseits bedingt durch die Möglichkeit einer arthroskopischen Transplantation und Kontrolle.

### 2.7.1.1 Osteochondrale Allo- versus Autotransplantate

Ist der Eingriff einer osteochondralen Transplantation unumgänglich, muss als erster Schritt abgewogen werden, ob dies mittels eines Allo- oder Autozylindertransplantates geschehen soll.

Ein autogener osteochondraler Zylinder schliesst eine zellinduzierte Immunantwort<sup>117</sup> oder eine Übertragung einer Infektion<sup>118-120</sup> aus. Gleichzeitig ist das Knochenremodelling aktiver<sup>108</sup> und die Langzeitüberlebensrate der Zellen besser. Dem gegenüber stehen die stark limitierten Flächen geeigneter osteochondraler Spenderregionen, dem vorgegeben Alter des Transplantates, welches ein wichtiger begrenzender Faktor für die Knorpelregeneration darstellt und der Inkaufnahme, dass eine gesunde Gelenkoberfläche, wenn nicht gar ein gesundes Gelenk so genannte Zwei-Gelenk-Technik oder „two joint procedure“<sup>121</sup> geschädigt wird, um ein bereits erkranktes Gelenk zu therapieren. Das Schicksal des autogenen Transplantates scheint vor allem von zwei Parametern bestimmt zu sein, es ist dies die Passform des Transplantates und die Kongruenz der Knorpeloberfläche<sup>121</sup>. Ein allogenes Transplantat erlaubt am Spender einen osteochondralen Zylinder zu gewinnen, der topographisch-anatomisch homolog zur geschädigten Stelle des Empfängers ist und garantiert dadurch ein nahezu identisches Knorpelsignalment, das altersunabhängig ist.

Ein leider nie ganz zu eliminierendes Risiko besteht jedoch darin, potent gefährliche, unerkannte, pathogene Infektionserreger (Infektionen durch das HIV-Virus, Hepatitis B/C, Tollwut, Creutzfeldt-Jakob oder anderer vor allem slowvirus Infektionen) durch allogene Transplantate zu übertragen<sup>120,122,123</sup>.

Obwohl der avaskuläre Gelenkknorpel für das Immunsystem unerreichbar ist, noch dazu die in der Knorpelmatrix befindlichen Makromoleküle kaum immunogen sind und die synthetisierten Oberflächenantigene der Chondrozyten des Transplantates durch die Knorpelmatrix des Empfängers abgeschirmt<sup>124</sup> werden, ist die Gefahr einer immunologischen Reaktion trotzdem nicht gebannt, da der Knorpel mit dem darunter liegenden vaskularisierten subchondralen Knochen transplantiert werden muss<sup>33</sup>. Verschiedene Forscher sind dazu übergegangen,

osteochondrale Transplantate chemisch - zum Beispiel mittels Photooxidation<sup>125-130</sup>, Kryokonservierung<sup>108,131,132</sup>, Proteoglykanextraktion und enzymatischer Verdauung<sup>133</sup> - vorzubehandeln, um die immunologische Reaktion auf ein Minimum zu reduzieren. Obwohl sich frische osteochondrale allogene und autogene Transplantate in ihrem Knocheneinwachsverhalten, im Knorpelgefüge und in ihren biomechanischen Eigenschaften kaum voneinander unterscheiden<sup>134</sup>, so scheint die Zellvitalität und der Zustand der Matrix doch besser zu sein bei autogenen osteochondralen Transplantaten<sup>135-138</sup>. Kann ein allogenes osteochondrales Transplantat nach dessen Gewinnung nicht sogleich verwendet werden, muss dieses umgehend konserviert und gelagert werden. Leider bietet das Einfrieren diesbezüglich keine befriedigende Lösung. Obwohl das Knocheneinwachsverhalten begünstigt und die immunogene Aktivität des Gewebes reduziert wird<sup>117</sup>, sind die negativen Effekte, die es auf den Knorpel (Reduktion der Chondrozytenüberlebensrate und vermutlich Induktion der Knorpeldegeneration) ausübt, zu berücksichtigen<sup>139-142</sup>.

Aufgrund der stark limitierten Verfügbarkeit von autogenem osteochondralem Gewebe und den mässigen Erfolgen von allogenen Transplantaten ist die Forderung nach synthetischen, direkt belastbaren Ersatzmaterialien stärker geworden. Nur den Knorpel betreffende Defekte können mit fibrösen Matrixstrukturen (Hyaluronsäure, Fibrin, Collagen) und Hydrogelen (Agarose, Alginate) ersetzt werden, wohingegen osteochondrale Läsionen mit biokompatiblen, offenporigen, temporär stabilen, biodegradierbaren Scaffolds bestehend aus Polylaktiden, Polyglykoliden oder deren Copolymeren gefüllt werden müssten.

### 2.7.1.2 Bedingungen für einen erfolgreichen Einsatz von autogenen, osteochondralen, zylindrischen Transplantaten

Osteochondrale Transplantate können nur dann Erfolg haben, wenn auch die Ätiologie des Knorpelschadens, dessen Ausmass und Lokalisation sowie Zusatzpathologien und systemische Erkrankungen in der Therapie mitberücksichtigt werden<sup>121</sup>.

#### 2.7.1.2.1 Indikationen und Kontraindikationen<sup>121</sup>

##### Indikation

- Fokale osteochondrale Läsionen  $>1\text{-}9\text{cm}^2$   
(in der Belastungszone der Femurkondyle, retropatellar, Talusschulter)
  - Grad IV, ICRS
- Lokale Gelenkknorpelschäden  $>1\text{-}9\text{cm}^2$   
(in der Belastungszone der Femurkondyle, retropatellar, Talusschulter)
  - Grad III/IV nach Outerbridge sowie Bauer & Jackson
  - Grad II/III, ICRS
- Osteochondrosis-dissecans-Herde Grad III/IV  
(in der Belastungszone der Femurkondyle, retropatellar, Talusschulter)
  - Avitales Fragment (OCD-Grad III)
  - Knorpelmalazie (OCD-Grad IV)
- Zirkumskripte Osteonekrosen  $>1\text{-}9\text{cm}^2$   
(in der Belastungszone der Femurkondyle, retropatellar, Talusschulter)

---

##### Relative Indikation

- Chondrale und osteochondrale Läsionen  
(im Hüft-, Schulter- und Ellbogengelenk)
  - Grad III/IV nach Outerbridge sowie Bauer & Jackson
  - Grad II/III/IV, ICRS

---

##### Relative Kontraindikation

- Verletzung der Epiphysenfuge im Wachstumsalter
- Mittleres bis hohes Alter (ab circa 45 Jahren)

---

##### Kontraindikation

- Generalisierte Osteoarthritis

Schäden durch Traumas, Fehlstellungen und Missbildungen am Bewegungsapparat, die zur sekundären Schädigung des Gelenkknorpels geführt haben, sollten, sofern dies möglich ist, immer vor einer OATS therapiert werden.

### 2.7.1.2.2 Gelenkkongruenz/-inkongruenz

Die aus dem chirurgischen Eingriff resultierende Gelenkkongruenz scheint eine wichtige Rolle im Überleben des verpflanzten osteochondralen Transplantates zu übernehmen<sup>107,143-145</sup>. Bereits kleinste Inkongruenzen, zum Beispiel verursacht durch von der Umgebung wenig abgehobene osteochondrale Zylinder, können die im Gelenk wirkenden Kontaktdruckkräfte erhöhen und die miteinander kommunizierenden Gelenkflächen pathologisch verändern<sup>146</sup>.

Einige Autoren empfehlen neben mannigfaltiger Transplantationstechniken<sup>33,135,138,147-150</sup>, sofern möglich osteochondrale Transplantate von eher schmalem Durchmesser zu verwenden, um einer Gelenkinkongruenz vorzubeugen<sup>3,151,152</sup>.

Primär hängt die Kongruenz von der Dimension und der Richtung in Relation zum Defekt ab. Nach dem Einbringen des Transplantates ist dessen optimale Fixation ausschlaggebend, damit der gewählte Bestimmungsort beibehalten werden kann, bis die Einwachsphase abgeschlossen und der exakte Knorpel-Knorpel-Übergang (Interface) in dieser Zeit gewährleistet ist<sup>143</sup>. Weitere mögliche Faktoren für einen ungenügenden chondralen Oberflächenübergang können technische Fehler bei der Transplantation wie Fehlpositionierungen oder zu grosse Transplantate mit zu geringer Knorpeldicke<sup>121</sup> sein. Aber auch Transplantate mit zur Umgebung inkongruenter Oberfläche, mangelhaftes chirurgisches Instrumentarium und fehlende Erfahrung des Chirurgen können zu Inkongruenzen der Knorpeloberfläche führen.

Es ist zu bedenken, dass Zylinder die reponiert und refixiert werden müssen, durch diese Manipulation Schaden nehmen und an Haltestabilität einbüßen und Inkongruenzen im Gelenk induzieren. In diesem Zusammenhang scheinen längere Zylinder mit grösserem Durchmesser bessere Resultate zu erzielen als Kürzere von kleinerem Durchmesser. Zudem ist die Technik wie das Transplantat gewonnen wird und später verpflanzt wird entscheidend, denn nur eine korrekte und sichere Anwendung garantiert, dass der osteochondrale Zylinder unbeschadet im neuen Gewebe einwachsen kann, was Voraussetzung ist für dessen komplikationsloses Überleben auf lange Zeit<sup>143</sup>.

### 2.7.1.2.3 Mechanische Stabilität/Instabilität des osteochondralen Zylinders

Bedeutende Faktoren, welche bestimmend sind für das Schicksal eines stabilen osteochondralen Transplantates, sind die Passform des Zylinders und die Kongruenz der Knorpeloberfläche<sup>121</sup>, aber auch das Regenerationspotential des beteiligten subchondralen Knochens ist von entscheidender Bedeutung<sup>153</sup>. Da der subchondrale Knochen zur Stabilisation des Transplantates beiträgt<sup>19,127</sup>, führen resorptive Vorgänge am subchondralen Knochen<sup>108,154</sup> im Empfängerbett zum Halteverlust des osteochondralen Zylinders.

Eine weitere häufige Komplikation, welche zur Absenkung des osteochondralen Transplantates und zum Einbrechen der stützenden, knöchernen Wände führt, sind postoperativ entstandene zystenähnliche Läsionen<sup>14,125,127,155-159</sup>, die zum Beispiel am knöchernen Grund und an den Grenzübergängen des Zylinders zum Mutter-/Wirtsgewebe beschrieben werden<sup>153</sup> und oftmals nach einer Beobachtungsperiode von circa sechs Monaten auftreten.

Auch das Transplantat trägt einen wichtigen Anteil zu seiner eigenen Stabilität bei, es sind dies sowohl dessen optimale Fixation<sup>5,7,9,143,152,160-162</sup> sowie Sitztiefe im transferierten Knochen<sup>158,161,162</sup> - in der Humanmedizin wird eine Zylinderlänge von 10-15mm favorisiert<sup>109,163,164</sup> - als auch dessen Form<sup>153,161,165</sup>, weshalb unter allen Umständen auch nachträgliche Manipulationen am Transplantat vermieden werden müssen. Weitere zum Beispiel chemische Faktoren<sup>132,143,162</sup>, wie Vorbehandlungen mittels Kryokonservierung<sup>162</sup> und Photooxidation<sup>125,166</sup>, welche mitunter die Porosität und Festigkeit eines Zylinders verändern, können dessen mechanische Stabilität stark beeinflussen. Ist die Stabilität des Transplantates nicht mehr gewährleistet, so kann synoviale Flüssigkeit vom Gelenk her in die Spalten der osteochondralen Grenzen eindringen und Knochenresorptionen an der Basis des Zylinders induzieren<sup>153</sup>.

Weitere in der Literatur beschriebene Komplikationen, die zu Instabilität führen können, sind zentrale Nekrosen<sup>167,168</sup>, Knochenmarksödeme<sup>169</sup> im Bereich des subchondralen Knochens des transplantierten Zylinders, Faserknorpelformationen<sup>149,163,170</sup> um das Transplantat und immunologische Reaktionen<sup>117</sup>.

### 2.7.1.2.4 Osteochondraler Oberflächenübergang

Ein häufig auftretendes Problem nach einer OCT ergibt sich in einer fehlenden Randzonenintegration<sup>121</sup> des transplantierten Knorpels und den nicht immer zueinander identischen Niveaus der verschiedenen Knorpelschichten und der darunter folgenden subchondralen Knochenplatte des Transplantates zum Empfängerbett.

Eine der möglichen Ursachen für einen mangelhaften osteochondralen Oberflächenübergang nach einer Transplantation können technische Fehler bei der Transplantation wie Fehlpositionierungen, zu grosse Transplantate mit zu geringer Knorpeldicke<sup>121</sup> sein, aber auch falsch gewählte Transplantate mit somit inkongruenter Oberfläche. Unzureichendes chirurgisches Instrumentarium und fehlende Erfahrung des Chirurgen können gleichfalls zu Inkongruenzen wie Stauchungen und Kluftbildungen mit späteren bindegewebigen Einwachsungen und Zystenformationen an den osteochondralen Grenzen führen.

Ein weiterer Grund stellen Resorptionsvorgänge im subchondralen Knochen<sup>108,154</sup> dar, welche in der Folge Einbussen in der Verankerung im umgebenden Spenderknochen induzieren und zwangsläufig ein Absinken des osteochondralen Transplantates verursachen. Wie bereits zuvor beschrieben, begünstigt eine Zylinderinstabilität das Eindringen von Synovia an den osteochondralen Grenzübergängen, welche an der Basis der Zylinder Knochenresorptionen induziert<sup>153</sup> und zwangsläufig zum Absinken des Transplantates führt.



### 2.7.1.2.5 Mangelernährung des osteochondralen Transplantates

Die Frage, woher der avaskuläre mature Gelenkknorpel seine Nährstoffe erhält, ist bis heute nicht ganz geklärt<sup>171</sup>. Wissenschaftlich konnte belegt werden, dass die synoviale Versorgung an der Oberfläche den Löwenanteil der Nährstoffzufuhr übernimmt<sup>172,173</sup>, jedoch ist nach wie vor unklar, welchen Anteil die subchondrale Versorgung zur Nährstofflage des Knorpels beiträgt<sup>174</sup>. Werden am subchondralen Knochen des Transplantates Knochenresorptionen<sup>106,144,161,169</sup>, zentrale Nekrosen<sup>167,168</sup> oder Knochenmarködeme<sup>169</sup> beobachtet, so sind diese untrügliche Vorboten eines zwangsläufigen Unterganges des darüber liegenden Knorpels, dessen Überleben auch kaum mehr durch eine evtl. gewährleistete gute synoviale Versorgung gesichert werden kann. Die Route welche die Nährstoffversorgung bestimmt, wird vor allem durch Erlangen des murens Skeletts festgelegt<sup>175</sup>.

Anders verhält sich dies beim immaturen Organismus. Dort konnte der Nachweis erbracht werden, dass der Gelenkknorpel über zwei Versorgungswege seine Nährstoffe erhält. Zum einen geschieht dies über die ihn umspülende Synovialflüssigkeit, zum anderen über den vaskularisierten subchondralen Knochen, wobei dieser Prozess begünstigt wird durch die beim unreifen Individuum zwischen dem subchondralen Knochen und dem Knorpel gelegenen Versorgungskanäle<sup>172,176-178</sup>.

Bislang wird davon ausgegangen, dass im adulten Organismus die Ernährung des gesunden Gelenkknorpels ausgehend vom subchondralen Knochen eine nur geringe, wenn nicht gar zu vernachlässigende Rolle spielt<sup>175,179-181</sup>.

Es wird angenommen, dass die Knorpelmatrix von abgesunkenen osteochondralen Transplantaten einem zu schwachen artikulären Druck ausgesetzt ist und so die Möglichkeit verliert, genügend Nährstoffe aus der Synovia zu erhalten, weshalb er zwangsläufig degeneriert<sup>106</sup>.

### 2.7.1.2.6 Vitalität der Knorpelzellen

In der Vergangenheit konnte mehrfach bewiesen werden, dass in allen Übertragungsarten von osteochondralen Zylindern der Vitalität der transplantierten Knorpelzellen<sup>9,161,162,182</sup> höchste Bedeutung zugestanden werden muss.

Das Überleben der autogen transplantierten Knorpelzellen wird in erster Linie von der Art und Weise, wie der osteochondrale Zylinder gewonnen und versetzt wird, bestimmt. Es muss zuerst unter allen Umständen die Gefahr einer späteren Entzündungsreaktion des umliegenden Gewebes, welche die Knorpelzellen schädigen würde, vermieden werden, weshalb das aseptische Arbeiten oberste Priorität hat. Daneben ist ein möglichst schonender Umgang mit den betroffenen Geweben gefordert. Allgemein gilt, je schneller und kompetenter ein einmal eröffnetes Gelenk wieder geschlossen werden kann, desto höher ist die Überlebensrate der Knorpelzellen. Die Eröffnungszeit eines Gelenks und das damit verbundene Risiko der Gewebeaustrocknung korreliert direkt mit den später histologisch beobachteten degenerativen Veränderungen am Knorpel. Deshalb muss die Feuchthaltung der Knorpeloberfläche<sup>183</sup> und die aller daran beteiligten Gewebestrukturen mit steriler Ringer-Lactat-Lösung stets gewährleistet sein, jedoch sollte sorgfältig darauf geachtet werden, dass die umspülte Knorpeloberfläche niemals mit Blut in Kontakt gerät und kontaminiert wird, da Blut eine schädigende Wirkung auf den Knorpel ausübt<sup>184,185</sup>.

Da Knorpelzellen äusserst temperaturlabil sind, muss die Wahl des chirurgischen Instrumentariums sorgfältig bestimmt werden. Techniken, die bei der Gewinnung des osteochondralen Zylinders grosse Temperaturen entwickeln, wie zum Beispiel elektrisch betriebene osteochondrale Präzisionsschneidwerkzeuge<sup>186,187</sup>, dürfen deshalb nur unter zu Hilfenahme von Kühltechniken verwendet werden. Beim manuellen Ausstanzen des Zylinders ist dessen osteochondrale Zellvitalität signifikant höher als dessen Gewinnung mit einer energiebetriebenen, gezahnten Fräse<sup>188</sup>. Elektrochirurgiegeräte sind zudem technisch weniger gut zu kontrollieren und verursachen vielfach mehr Strukturschäden und Mikrofrakturen als dies manuellbetriebene Geräte tun.

Die Verwendung von „unendlich“ scharfen Präzisionsgeräten ist in der Knorpelchirurgie trotz teurer Anschaffungskosten eine lohnenswerte Investition. Diese Instrumente entwickeln, bedingt durch ihre enorme Schärfe, eine deutlich geringere Schneidtemperatur und die Knorpelkanten des Transplantates erliegen kaum Verletzungen beim Herausarbeiten aus der Spenderstelle. Dadurch kann nicht nur ein osteochondraler Zelltod an den Rändern minimiert, sondern auch die Integration am Ort der Transplantation optimiert werden<sup>189</sup>. Beim Einlassen in den

neuen knöchernen Grund muss berücksichtigt werden, dass der Knorpel stets geschont bleibt und niemals gequetscht wird, resultierend aus der Aufprallinsertion, da dies ansonsten zwangsläufig zur Apoptose von Knorpelzellen<sup>190,191</sup> besonders in der superfizialen Zone führen kann. Auftretende Scherkräfte, welche gerne an den Übergängen des Spenderzylinders zum Empfängerbett vorkommen, werden meistens verursacht durch eine mangelhafte Kongruenz des osteochondralen Zylinders. Stellen mit hohen Scherkräften, es sind dies vor allem die Kanten der transplantierten Zylinder, weisen später histologisch eine deutliche Chondrozytenabnahme<sup>192</sup> auf.

Eine weitere wichtige Bedeutung kommt der exakten und richtigen Wahl einer prä- und postoperativen medikamentellen peroralen Therapie<sup>193-195</sup> (NSAIA, Glykosaminoglykane) und Injektionstherapie<sup>195</sup> (Steroide, Hyaluronsäure-Präparate, IL-1-Rezeptor-Antagonisten) zu. NSAIAs sind bei einer OA die am häufigsten eingesetzten Medikamente und wirken durch ihren analgetisch/antiphlogistischen Effekt rein symptomatisch und können bei starken Schmerzen mit niedrig-dosierten Opioiden kombiniert werden. Glykosaminoglykane gehören mit ihrer scheinbar symptom-modifizierenden Wirkung zu den derzeit gebräuchlichsten Basistherapeutika, die gerne zusammen mit Sauerstoffradikalfängern wie Vitamin E und Selen, die einerseits eine antiphlogistische Wirkung entfalten und andererseits gegen den Knorpelabbau wirken, eingesetzt werden. In der Behandlung von fokalen Knorpelschäden hat die Kortison-Therapie keinen Stellenwert und ist nur bei fortgeschrittenen, generalisierten OA, um zum Beispiel eine Endoprothese etwas hinaus zu zögern, induziert. Hyaluronsäure-Präparate sind Substanzen, denen neben einer antiphlogistischen auch eine anabole Wirkung zugeschrieben wird und die zudem eine Erhöhung der Viskosität im Gelenk induzieren, welche die wirkenden Reibungskräfte herabsetzt. IL-1-Rezeptoren-Agonisten sollen Interleukin-1, ein aggressives, kataboles Zytokin, das massgeblich über die Freisetzung von Proteasen an der Knorpeldegeneration beteiligt ist, neutralisieren und durch seine angeblich stuktur-modifizierende Wirkung gleichzeitig die Gelenkschmerzen reduzieren.

Jedes Knorpeltrauma, auch dieses nach einem chirurgischen Eingriff, birgt das Risiko in sich, dass aufgrund des metabolischen Stresses und der erhöhten mechanischen Kräfte das Reparaturpotential der Chondrozyten beeinträchtigt und gesenkt wird.

Wirken unphysiologische Druckkräfte auf den Gelenkknorpel ein - diese Gefahr besteht auch nach einem chirurgischen Eingriff wegen der noch nicht wieder erlangten physiologischen Gelenkbiomechanik - die weder von der Gelenkkapsel und dem kortikalen Knochen (Druckkraftabsorption von 70%) noch von der subchondralen Knochenplatte (Druckkraftabsorption von 30%) abgefangen werden können, kann dies zur weiteren Zerstörung des makromolekula-

ren Maschenwerks der Knorpelmatrix führen, Chondrozyten schädigen, die Proteoglykankonzentration und -synthese senken und den Wassergehalt als auch die Wasserpermeabilität in der Matrix erhöhen<sup>196</sup>. Chondrozyten können kleinste Änderungen in der Knorpelmatrix wahrnehmen und reagieren darauf mit einer gesteuerten Makromolekülsynthese<sup>36,37</sup>. Dies befähigt sie, kleinere Schäden im makromolekularen Maschenwerk zu beheben. Die genauen Gründe für das limitierte Reparaturpotential des hyalinen Knorpels, die Knorpelschäden zu irreversiblen Erkrankungen werden lassen und Gelenkknorpel einem progressiven Untergang weihen, sind bis heute nicht ganz geklärt.

Trotzdem wird in der Rehabilitationsphase nach einem osteochondralen Eingriff am Gelenk keine reine Ruhigstellung dessen angestrebt, sondern eine nach Möglichkeit physikalisch-physiotherapeutisch begleitete Therapie im Sinne von Krankengymnastiken, Physiotherapien und Balneotherapien, je nach Bedarf kombiniert mit Wärme- oder Kälteapplikationen zusammen mit Gewichtsreduktionen beziehungsweise Belastungsoptimierungen und externe Gelenkstabilisierungen. Eine passive Bewegung „Bewegung ohne Belastung“ des betroffenen Gelenks spielt deshalb eine wichtige Rolle<sup>35</sup>, da diese die Differenzierung von mesenchymalen Stammzellen zu Chondrozyten fördert<sup>197</sup> und gleichzeitig auch den Metabolismus der Knorpelzellen<sup>47</sup> anzuregen scheint, weshalb die Bildung von hyalinem Knorpel<sup>35</sup> begünstigt wird. Die physikalisch-physiotherapeutische Therapie hilft weiter, die durch die Entzündungsprozesse schrumpfende Gelenkkapsel zu dehnen, die im Gang befindliche Entzündung zu reduzieren und so die Schmerzen herabzusetzen, was den Knorpel-Stoffwechsel günstig beeinflusst.

Aus den oben genannten Gründen, ist die Qualität eines osteochondralen Zylinders und somit auch dessen Zellvitalität einerseits abhängig von der Methode wie dieser gewonnen und transplantiert wird, andererseits aber auch vom postoperativen Management.

### 2.7.1.2.7 Spenderstelle (Entnahmezone) als limitierender Faktor

Die frische, autogene Transplantation von Knochen-Knorpel-Transplantaten - die eine maximale Knorpeldefektgrösse von 2-3cm<sup>5,121,198</sup> nicht überschreiten sollte - wird bis heute als der „Goldstandard“ bezeichnet. Trotzdem ist damit zu rechnen, dass dieser in naher Zukunft durch andere Transplantate abgelöst wird. Einer der Hauptgründe stellt die Problematik der Spenderregion dar, welche mit einer potentiell hohen Morbidität vergesellschaftet ist und zudem eine bleibende Schädigung des Gelenkknorpels bis in die Tiefen der subchondralen Knochenplatte verursacht<sup>199</sup>.

Die Wahl eines geeigneten, gesunden Spenderbezirks ist der primär limitierende Faktor für den erfolgreichen Einsatz von autogenen osteochondralen Transplantaten, weshalb diesem höchste Priorität beigemessen werden muss. Spenderzonen, die all die nachfolgend aufgeführten Eigenschaften in sich vereinen, sind nur in stark begrenztem Umfang verfügbar.

Um spätere Komplikationen, vor allem resultierend aus pathologischen Veränderungen an der Spenderstelle mit der Folge von schmerzhaften, degenerativen Arthropathien zu vermeiden, sollte das Transplantat aus einer Gelenkzone stammen, die nicht tragend und nicht artikulierend ist und somit biochemisch und biomechanisch in etwa gleiche Eigenschaften mit sich bringt wie der geschädigte Gelenkknorpel, den man zu ersetzen wünscht. Ebenfalls scheint die Knorpeldicke beider Bezirke der Spender- und Empfängerstelle einen entscheidenden Einfluss auf einen guten Integrationsprozess des Transplantates auszuüben<sup>23</sup>.

Bislang ist nur wenig über die wirkenden Druckkräfte von und auf die Spenderstelle bekannt. Spenderzonen am tibiofibularen Gelenk<sup>200,201</sup> wie die häufig verwendete laterale<sup>145,202</sup> oder mediale Femurkondyle und die Trochlea ossis femoris sind innerhalb eines bestimmten Bewegungsumfanges artikulierend und zugleich Druckkräften ausgesetzt<sup>203,204</sup>. Die gemessenen Druckkräfte scheinen bei starker Flexion des Gelenks mehrheitlich durch den Sehnenkontakt des M. quadriceps bedingt zu sein als durch eine reine Kommunikation des Gelenks<sup>205</sup>. Die Randzonen von osteochondralen Defekten in gewichttragenden Zonen leiden unter den resultierenden Stressbelastungen<sup>206,207</sup>, weshalb der anfänglich noch intakte Knorpel um diese Defektzonen unter so genannten Hebedefekten leidet und sekundär degenerieren kann<sup>31</sup>.

Es wird postuliert, dass die Gefahr einer Morbidität der Spenderstelle allgemein minimiert werden kann, sofern der Durchmesser des gewonnenen Transplantates eine maximale Grösse von 5mm nicht übersteigt<sup>208</sup>.

Die Qualität des gebildeten Regenerationsgewebes von osteochondralen Defekten hängt von verschiedenen Parametern ab wie zum Beispiel der Zeit, der Lokalisation des Defekts und

dessen Ausmass beziehungsweise Tiefe, dem Alter und Gewicht der Spezies. So konnte gezeigt werden, dass mit steigendem Durchmesser (1-4mm) die Zeitdauer, bis eine Metachromasie ersichtlich war, zunahm, wohingegen eine rasche Regeneration der subchondralen Knochenplatte direkt korrelierte mit steigendem Durchmesser (1-4mm) des Defekts<sup>209</sup>. Initial kann eine qualitativ bessere Regeneration bei Jungtieren<sup>47,210-212</sup> beobachtet werden als bei adulten Tieren.

Offen belassene Spenderstellen heilen nach Erreichen der Maturität nie spontan. Bedingt durch das Einstürzen der ungesicherten Randzone und einer resultierende „Matrix-flow“<sup>213</sup> wird die Oberfläche des zurückgebliebenen Kraters mit minderwertigem Bindegewebe (Fibrinpfropf)<sup>121</sup> überbrückt und täuscht so eine arthroskopisch<sup>151,198,214</sup> beobachtete „Füllung“ des darunter nach wie vor offen liegenden Kraters im subchondralen Knochen und der darunter frei gelegten Markhöhlen des mineralisierten Knochens vor. Die progressiven, degenerativen Vorgänge an der Spenderstelle, bedingt durch die Resorption deren knöchernen Wand, assoziiert mit einer starken Präsenz von Osteoklasten in den Knochentrabekeln, führen häufig zur Formation einer grossen zystischen Kaverne und dem Kollabieren des umliegenden Knorpels und des subchondralen Knochens. Die betroffenen knöchernen Wände sklerosieren mit der Zeit und können zum Teil von einer dünnen Faserknorpelschicht überzogen sein<sup>215,216</sup>. Diese degenerativen Veränderungen zusammen mit den auftretenden Hebedefekten scheinen verantwortlich zu sein für die später auftretenden Komplikationen<sup>121,163,198,217-219</sup>. In der Literatur wird am Kniegelenk der Hämarthros<sup>217,220</sup> bedingt durch postoperative Sickerblutungen an der Entnahmestelle als eine der häufigsten Komplikationen zusammen mit dem parapatellaren Schmerzsyndrom<sup>121,163</sup> und einem neu aufgetretenen dorsalen Knieschmerz<sup>218</sup> beschrieben, welche lange Rehabilitationszeiten nach sich ziehen können.

In einigen Fällen konnte nach einem Zeitraum von circa sechs bis zwölf Monaten<sup>121</sup> beobachtet werden, dass sich die Spenderstelle mit Faserknorpel füllte und so teilweise regenerieren konnte<sup>29,152,221,222</sup>; an dieser Stelle sei jedoch festgehalten, dass es sich bei diesen Beobachtungen häufig um reine arthroskopische Befunde handelte ohne deren histologische Untermauerung.

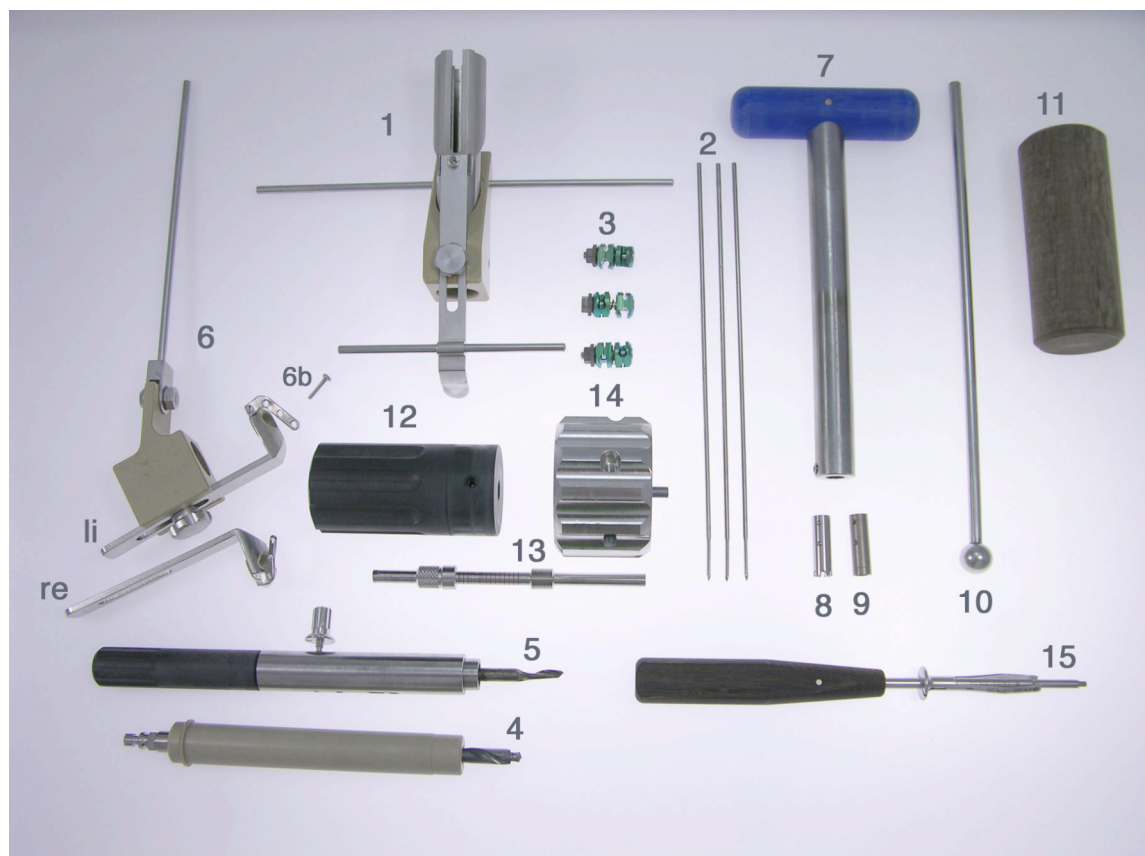
Aufgrund der genannten histologischen Befunde sollte versucht werden, den ansatzweise vorhandenen Regenerationsversuch der Spenderstelle zu unterstützen<sup>216,223-227</sup>, um sie so nicht einer zwangsläufigen Degenerationskaskade infolge der Regenerationsüberforderung auszuliefern.

## 3 Material und Methoden

### 3.1 Charakterisierung des *Oscartran*-Instrumentariums

- 1.) Zielinstrumentarium der Defektzone (mit montiertem Zielbügel und Querhaltevorrichtungen)
- 2.) Kirschnerdrähte
- 3.) Clipon Briden
- 4.) Zweistufenbohrer
- 5.) Tibiakopffräse
- 6.) Zielinstrumentarium der Entnahmezone (li-/re-Variante) mit 6b.) Zielbügelschraube
- 7.) T-Griff
- 8.) Hohlfräse
- 9.) Entnahmhülse
- 10.) Stößel mit Kugelkopfende
- 11.) Schlaginstrument
- 12.) Schlichtbox (= Transporthülsenhalterung)
- 13.) Positionierungsbolzen
- 14.) Schneidkopf (= Messerhalterung)
- 15.) Schraubenhalterung/-zieher
- [12.) Schlichtbox + 14.) Schneidkopf = Schneidbank]

Abbildung 1: *Oscartran* Set-Übersicht



### 3.2 Aufbau der Studie

Diese experimentelle chirurgische Studie beanspruchte acht weibliche, weisse Alpenschafe (WAS). In einer Prälimärstudie wurde der neuartige chirurgische Eingriff mit dem speziell für diese Operation entwickelten Geräten von *Oscartran* unter unterschiedlichen Lagerungen der Tiere getestet, damit in den nachfolgenden Versuchen ein möglichst schonender und kaum traumatisierender Zugang gewährleistet werden konnte.

Im Hauptversuch wurden alle Tiere unter identischen Bedingungen operiert.

Die Gruppen setzten sich wie folgt zusammen:

**Tabelle 4: Überblick der Versuchsanordnung**

Versuch	Gruppe	Anzahl Tiere	Schaf- Nr.	Alter (J)	KGW (kg)	Versuchszeit (Wo)
Prälimärstudie	I	2	2901	4.5	68	8
			2902	4.5	70	
Hauptversuch	I	2	2903	4.5	69	8
			2904	3.5	69	
			2905	2	73	
	II	3	2906	2	62	24
			2907	2.5	65	
	II	1	2908	4.5	76	24

Es wurden für diesen Versuch alles adulte WAS-Schafe mit einem Mindestalter von zwei Jahren eingesetzt, wobei deren Alter sofern die Tiere nicht aus eigener Aufzucht stammten, anhand des Zahnalters bestimmt worden war. Das Körpergewicht aller Tiere betrug im Durchschnitt 69kg und schwankte je Tier um  $\pm 7$ kg. Das Intervall vom Zeitpunkt der Operation bis zur Schlachtung betrug im Vorversuch und bei der ersten Gruppe des Hauptversuchs 8 Wochen, die vier nachfolgenden Tiere wurden nach einem Beobachtungszeitraum von 24 Wochen getötet (Tab.4).



### 3.3 Tierversuch

Dieser Versuch wurde von dem kantonalen Veterinäramt Zürich mit der Bewilligungsnummer 117/2005 nach Art.13a des Eidg. Tierschutzgesetzes, TSchG; und Art. 60 bis 62 Eidg. Tierschutzverordnung, TSchV am 19.08.2005 genehmigt.

### 3.4 Schafmanagement

Nicht alle Tiere stammten aus eigener Aufzucht. Die Tiere, die neu dazu gekauft werden mussten, wurden einer Ankaufsuntersuchung unterzogen und um tragende Tiere in der Studie zu vermeiden, wurde bei jenen mit negativem Ultraschallbefund eine zweimalige Injektion von Prostaglandin F<sub>2</sub> $\alpha$  s.c. (Dinolytic\*; 2ml, Pfizer AG, Zürich, Schweiz) im Abstand von elf Tagen appliziert. Zum Zeitpunkt des Ankaufs wurde das Allgemeinbefinden jedes Schafes genau kontrolliert, war dieser ohne besondere Befunde, erhielten die Tiere eine bestandeseigene, weisse mit zwei Grossbuchstaben markierte Ohrmarke (Allflex®). Des weiteren wurde den Tieren mit einem Vakutainer-System (Bellivier Industrial Estate, Plymouth, Grossbritannien) Blut aus der Vena jugularis entnommen und an das Virologische Institut des Tierspitals der Universität in Bern eingesendet und serologisch auf Maedi-/Visna-Antikörper untersucht; in die Studie aufgenommen wurden nur negative Tiere; positive Tiere, sofern es welche bei diesen Ankäufen gab, wurden sofort bei der zuständigen Behörde gemeldet und umgehend getötet. Vom Ankauf ausgeschlossen wurden Tiere mit reduziertem Allgemeinzustand, Kachexie, abnormen Herz-/Kreislauf-/Atemwegs-Befunden, bestehenden Verletzungen, Augen-, Nasenausfluss, Moderhinke, Urogenitaltrakterkrankungen und weiteren abnormen Befunden wie Abszessen, Parasitenbefall etc.

Die nun zum Bestand zählenden Tiere wurden zweimal jährlich im Frühjahr und im Herbst geschoren und alle sechs Wochen einer gründlichen Klauenpflege unterworfen, wobei zugleich auch deren Gesundheitsstatus geprüft wurde; obendrein erfolgte einmal wöchentlich eine Bestandeskontrolle. Geimpft wurden die Tiere abhängig von Alter und Immunisierungsgrad 1-2x jährlich bis 2005 mit Pulpivax®-T s.c. (2ml, Essex Tierarznei, Berna Veterinärprodukte AG, Bern, Schweiz) gegen Clostridium perfringens und Clostridium tetani. Da im Bestand Probleme mit Pasteurellen aufgetreten waren, wurde auf den moderneren Impfstoff Ovilis® Heptavac P ad us. vet. s.c. (2ml, Veterinaria AG, Zürich, Schweiz) gewechselt, welcher zusätzlich auch diese Infektionserreger abdeckt. Die antiparasitäre Behandlung der Tiere erfolgte viermal jährlich mit alternierendem Einsatz von Praziquantel p.o. (Cestocur®, 3.75mg/kg, Bayer AG, Leverkusen, Deutschland) gegen Monieziabefall, Triclabenda-

zol/Levamisol p.o. (Endex® 19.5%, 1ml/5kg, Novartis AG, Basel, Schweiz) gegen Nematoden- und Leberegelbefall und Netobimin p.o. (Hapadex® 5%, 4ml/10kg, Berna Veterinärprodukte AG, Bern, Schweiz) gegen Magen-Darm-Nematoden und Lungenwürmer.

## 3.5 Präoperative Vorsorge

Eine Woche vor dem chirurgischen Eingriff wurden die ausgewählten Tiere von ihrem derzeitigen Aufenthaltsort, einem grossen Stall mit nahezu täglichem Weidegang und einer Zufütterung von Heu, Gras und Silage in ein dem Tierspital Zürich nahe gelegenes Gehöft eingestallt und beobachtet. Erneut wurden die Schafe auf ihren Gesundheitszustand geprüft und die Klauen kontrolliert und geschnitten. Ein weiteres Mal wurde den Tieren mit Hilfe des Vacutainer-Systems Blut zur hämatologischen (kleiner Status aus EDTA-Blut) und blutchemischen (Substrate, Enzyme, Elektrolyte aus Serum) Untersuchung entnommen und im zuständigen Labor des Tierspitals Zürich auf von der Norm abweichende Parameter untersucht. Anhand auffälliger Laborbefunde konnten frühzeitig adspektorisch irrtümlich für gesund befundene Tiere vom Versuch sicher ausgeschlossen werden.

Wenige Tage vor der geplanten Operation wurden die Tiere in das Tierspital Zürich umgestallt. Ein bis zwei Tage vor dem Eingriff wurden die Schafe gewogen und ein handflächen-grosses Areal im Bereiche der Vena jugularis an der rechten Halsseite und im Umgebungsbe-reich des Operationsfeldes (komplette rechte Beckengliedmasse und Leisten-/Unterbauchbereich) sorgfältig geschoren. Im Anschluss wurden die Tiere in einer mit Säge-spänen eingestreuten Boxe für 36 Stunden gehungert. Vier Stunden vor dem Eingriff wurde ihnen das bis dahin verfügbare Trinkwasser entzogen. Beim Wiederkäuer besteht ansonsten immer ein erhöhtes Risiko, dass es infolge eines zu vollen Pansens oder verflüssigten Vormageninhaltes zu starken Regurgitationen kommt. Werden grosse Mengen regurgitiert, fliesst Pansensaft passiv über die Trachea bis in die Lunge ab. Wegen der tiefen Bewusstlosigkeit des in Narkose gehaltenen Tieres wird der in den Respirationstrakt geratene Vormageninhalt nicht ausgehustet. Lokale Schleimhautreizungen im Atmungstrakt bis hin zu Aspirationspneumonien bedingt durch die ätzende Flüssigkeit sind die Folgen.

## 3.6 Operation

### 3.6.1 Operationsvorbereitung

Am Tag der geplanten Operation wurde das Allgemeinbefinden aller für den Versuch vorgesehenen Schafe, insbesondere die Herz-/Atemfrequenz, die Rektaltemperatur sowie deren Gang noch einmal kurz geprüft. Waren die erhobenen Befunde unauffällig, wurde das zum Versuch anstehende Tier mit Xylazin i.m. (Rompun<sup>®</sup>, 2%, 0.2mg/kg, Provet AG, Lyssach bei Bern, Schweiz) und Buprenorphin i.m. (Temgesic<sup>®</sup>, 0.02 mg/kg, Essex Chemie AG, Luzern, Schweiz) sedativ und analgetisch prämediziert. Nach einer Wartezeit von circa 20-30 Minuten war das Schaf soweit beruhigt, dass es mehrheitlich stressfrei in den Operationssaal geführt werden konnte.

Dort angekommen wurde der bereits geschorene Hals für das anschliessende Legen eines Verweilkatheters (Vygonüle S<sup>®</sup> G14, Vygon GmbH, Aachen, Deutschland) einer aseptischen Vorbereitung bestehend aus einer Waschung mit Chlorhexidin-Seifenlösung (Hibiscrub<sup>®</sup>, SSL Healthcare Schweiz AG, Reinach/BL, Schweiz) und einer Entfettung und Desinfektion mit Alkohol 80% und Chlorhexidin-Antiseptikum (Hibitane<sup>®</sup> Tinktur, SSL Healthcare Schweiz AG, Reinach, Schweiz) unterzogen. Danach wurde im oberen Halsdrittel an der vorgesehenen Kathetereinstichstelle ein Depot mit 1ml Lidocain-Hyaluronidase 2% s.c. (G.Streuli & Co AG, Uznach) gespritzt. War der Katheter erfolgreich in der Vena jugularis platziert, wurde dieser umgehend mit einem IN-Stopper (Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) verschlossen und mit einem Faden (Supramid<sup>®</sup> 2-0, B.Braun, Aesculap AG, Tuttlingen, Deutschland) an der Cutis des Halses festgenäht.

Alle Versuchstiere wurden mit folgender präoperativer Medikation versorgt: Analgesie und Entzündungshemmung mit Caprofen i.v. (Rimadyl<sup>®</sup>, 4mg/kg, Pfizer AG, Zürich, Schweiz), Antibiose mit löslichem Benzylpenicillinum natricum i.v. (Penicillin natrium Streuli AD US: VET., 30'000 I.U./kg, G.Streuli & Co. AG, Uznach, Schweiz) und Gentamicinum i.v. (Vetag<sup>®</sup>, 4mg/kg, Veterinaria AG, Zürich, Schweiz), wobei zwischen den einzelnen Medikamenten jeweils mit circa 2ml physiologischer NaCl-Lösung (B.Braun, Medical AG, Emmenbrücke, Schweiz) gespült wurde, um eine Ausfällungsreaktion der ansonsten evtl. in Mischung geratenen Medikamente zu verhindern.

### 3.6.2 Anästhesie

Eingeleitet wurden das zur Operation bereite Schaf mit Ketamin i.v. (Narketan 10<sup>®</sup>, 2mg/kg, Vetoquinol AG, Belp-Bern, Schweiz) und Diazepam i.v. (Valium<sup>®</sup>, 0.1mg/kg, Roche Pharma AG, Reinach, Schweiz). Nachdem das Tier niedergegangen und in Brustlage mit gestreckten Vordergliedmassen fixiert war, erfolgte das Intubieren. Nach Bedarf musste vereinzelt zusätzlich Propofol i.v. (Propofol 1% Fresenius, 2-4mg/kg, Fresenius Kabi AG, Stans, Schweiz) nach Wirkung verabreicht werden. Im Anschluss wurde der Kehlkopf mit einem Sprühhub entsprechend 10mg Lidocain (Xylocain<sup>®</sup> Spray, Astra Pharmaceutica AG, Dietikon, Schweiz) via Mundhöhle lokal betäubt und die Intubation mit einem Endotrachealtubus der Grösse 11 oder 12 vorgenommen. War der Tubus eingeführt, wurde dessen korrekte Platzierung geprüft und anschliessend fixiert. Aufrechterhalten wurde die Inhalationsnarkose mittels eines Halbgeschlossensystems mit 1-1.5% Isofluran (Forene<sup>®</sup>, Abbott AG, Baar, Schweiz) in Sauerstoff<sup>228</sup>. Damit das Tier während des Eingriffs nicht zu stark dehydrierte, wurde es über diesen Zeitraum mit Ringer-Lactat-Lösung (10ml/kg/h) infundiert. EKG, Blutdruckmessung, Pulsoxymetrie und Capnographie wurden über Monitore überwacht und erlaubten eine gute Kontrolle des Zustandes des Versuchspatienten in der Narkose. Um der Gefahr einer Austrocknung der Cornea vorzubeugen, wurde diese mit einer das Epithel schützenden Augensalbe (Vitamin A Dispersa<sup>®</sup>, Novartis AG, Basel, Schweiz) versorgt.

### 3.6.3 Lagerung

Gelagert wurden die Tiere auf der linken Seite. Der kaudale Rumpfanteil der Schafe wurde in Rückenlage gebracht, wobei der thorakale Anteil in Seitenlage belassen wurde, was eine leichte Verdrehung des gesamten Körpers induzierte. Das durch die Lagerung bereits gewinkelte Kniegelenk der rechten Beckengliedmasse wurde mit einem einzelnen Kälberstrick in einer zum Operationstisch rechtwinkligen Stellung am Tarsus locker fixiert, so dass ein vertikales Verschieben nach kaudal und ein automatisches Zurückgleiten der Hintergliedmasse in die Ausgangsposition jederzeit gewährleistet war. Alle anderen Gliedmassen blieben unfixiert.

## 3.7 Chirurgischer Eingriff

### 3.7.1 Zugang

War das Operationsgebiet standardmässig aseptisch vorbereitet<sup>229</sup>, wurde es mit einem sterilen Extremitätentuch (Steri-Drape™, 9053, 3M Health Care, U.S.A.) mit Tuchklemmen nach Backhaus fixiert. Unbedeckt blieb alleine das rechte Kniegelenk, das durch die im Tuch bestehende schlitzförmige Öffnung hervorragte.

Der Hautschnitt erfolgte mit einer Skalpellklinge der Grösse 10. In einer S-förmig verlaufenden Inzision medial, im unteren Bereich der Kniefalte beginnend und im lateralen Bereich der Schaftmitte der Tibia endend, wurde die Cutis, die Subcutis und die darunter liegenden mehrblättrigen Faszien (Fascia genus und Fascia cruris) eröffnet. Die Blutungen der dabei verletzten kleinen Blutgefässe wurden mit einem Elektrokauter (Berchtold Elektrom 80, Vertrieb Hausmann, St. Gallen, Schweiz) verödet.

Bevor die Patella lateral zur Seite subluxiert werden konnte, musste das durch den Haut- und Faszienschnitt freipräparierte, zur Faszienv Verstärkung beitragende, mediale, parapatellare Retinaculum patellae und das mediale Kniescheibenseitenband (Lig. parapatellare mediale oder Lig. femoropatellare mediale)<sup>21,230</sup> in einem vertikal verlaufenden Schnitt auf der Knieinnenseite durchtrennt werden. Daran anschliessend konnte das vorsichtige Eröffnen der Capsula articularis erfolgen.

Der Zugang in der proximalen Tibia befand sich auf der lateralen Seite der Tibia in dem Bereich, in welchem der M. extensor digitalis longus, zu einem Grossteil mit dem M. fibularis tertius verbunden und von ihm bedeckt ist. Der M. extensor digitalis longus entspringt mit seiner Sehne an der Fossa extensoria des Os femoris, zusammen mit dem M. fibularis tertius<sup>231</sup>.

Für den Zugang zur Entnahmezona am medialen Anteil der Trochlea ossis femoris und deren Rollkämme musste das Kniegelenk in diesem Bereich subluxiert und das das Gelenk schützende Corpus adiposum infrapatellare zur Seite geschoben werden. Zu diesem Zweck wurde vereinzelt der in der Fascia cruris entspringende M. sartorius angeschnitten, da die vorgenommene Öffnung des Gelenks oftmals zu klein war und der distale Anteil des Femurs beim Schaf ohne diese zusätzliche Präparation kaum hätte exponiert werden können.

## **3.7.2 Operationsmethode und prinzipielle Technik**

### **3.7.2.1 Vorbereitung des subchondralen Tunnels und Ausbohren des Knorpeldefekts der Gelenksfläche an der Tibia**

Der Zugang für die Bohrung des Aufnahmetunnels auf der lat. Seite der Tibia wurde unter visueller und palpatorischer Kontrolle gesucht. Dieser lag, wie zuvor beschrieben, unmittelbar distal der Stelle an der die Muskeln M. extensor digitalis longus und M. fibularis tertius mit einer gemeinsamen kräftigen Sehne in der Fossa extensoria des lat. Femurkondylus entspringen. War die Stelle geortet, wurden die Weichteile zusammen mit den genannten Muskeln mit einem kleinen Wundspreizer nach Weitlaner und mit feinen Wundhaken sorgfältig fixiert und die Defektzone dem Zielinstrumentarium (Abb.8) zugänglich gemacht. Anschliessend erfolgte die behutsame Positionierung des Zielgeräts in seiner Endlage (Abb.17/1+2). Der Zielbügel (= Abstützlöffel) (Abb.18/3), der ein Abheben des Knorpeluntergrundes und zugleich eine Traumatisierung an der Gelenkfläche des distalen Femurs durch die unmittelbar folgende Tunnelbohrung verhindern sollte, durfte nur unter grösster Vorsicht an die Stelle der fiktiven Knorpelläsion des Tibiaplateaus, ohne die umgebenden Gelenksstrukturen zu verletzen, eingeführt werden. Damit dies geschehen konnte, musste der laterale Meniskus von den ihn fixierenden kranialen Bandstrukturen (Lig. transversum genus und Lig. tibiale craniale menisci lat.) gelöst werden. Am Führungsblock des Zielgeräts befand sich eine Querhaltevorrichtung (Abb.8/1 Seitenansicht), um das in Position gebrachte Zielgerät in seiner korrekten Lage sicher zu fixieren. Lateral und medial des proximalen Tibiaschaftes wurde je ein 2.5mm Kirschnerdraht im Knochen eingelassen und mittels Clipon Briden (Abb.9/2+3) an der Querhaltevorrichtung des Zielgeräts justiert. Der Aufnahmekanal wurde mit einem Zweistufenbohrer (Abb.10/4; Abb.18/4), der in der Scheide der Führungshülse sicher geführt werden konnte, vorbereitet. Die Endbearbeitung des Aufnahmekanals wurde von der Tibiakopffräse (Abb.11; Abb.19/5) übernommen. Diese Fräse arbeitete mit einem Schneiddurchmesser, welcher in der Umdrehung den exakten Durchmesser von 6mm für den Aufnahmekanal gewährleistete. Der Vorschub pro Umdrehung betrug 0.1mm, wobei der Schneidkopf in einer Oszillationsbewegung je Halbkreisbewegung vorwärts und rückwärts geführt wurde, damit die Grundplatte des Zielbügels und der Knorpel in einer Ebene parallel zur Knorpeloberfläche bearbeitet werden konnten. Vorschub und Oszillationsbewegung garantieren somit das präzise Bearbeiten der Knorpeloberfläche und des Kanaldurchmessers (siehe Detailansicht zu Abb.11: Tibiakopffräsen-Mechanismus). Um eine Austrocknung der Oberfläche zu verhindern, wurde der fertig vorbereitete Tunnel (Abb.19/6) mit einer in physiologischer Kochsalzlösung getränkten Gaze temporär verschlossen.

### 3.7.2.2 Gewinnung des osteochondralen Zylinders vom medialen Anteil der Trochlea ossis femoris

Nachdem der zweite Zugang, wie unter Punkt 3.7.1. beschrieben, geschaffen und die Trochlea des Femurs vorgelagert war (Abb.20/7), wurde das Zielgerät der Entnahmezone (Abb.12) an der Aussenfläche des medialen Rollkamms der Trochlea ossis femoris angebracht. Die Entnahmezone (Abb.20/7) wurde im distalen Bereich der oberen Hälfte des medialen Anteils der Trochlea ossis femoris gewählt<sup>145</sup>. Vorgängig wurden mittels 2.5mm Kirschnerdrähten mit Gewinde zwei Bohrungen vorgenommen, damit die 2.7mm Kortikalschrauben im proximalen und distalen Loch des am Zielgerät befindlichen trochlealen Rollkamm-Zielbügels (Abb.21/9) im Knochen eingelassen werden konnten. War das Zielgerät justiert, konnte der T-Griff (Abb.13/7) mit montierter oszillierender Hohlfräse (Abb.13/9) in die Scheide der Führungshülse (Abb.13/8; Abb.21/10) eingelassen werden. Nun wurde von Hand (Abb.22/11) mit oszillierenden Drehbewegungen die Hohlfräse im Knochen bis zum Anschlagen am Zielgerät vorangetrieben. Um den frei gefrästen osteochondralen Zylinder zu gewinnen, wurde die am T-Griff montierte Hohlfräse durch eine Entnahmehülse (Abb.13/10) ersetzt. Das ausgewechselte Instrumentarium wurde erneut im Zielgerät eingelassen, wobei zusätzlich im T-Griff ein Stößel mit Kugelpfende (Abb.9/10) versenkt wurde. Durch die von Hand via Schlaginstrument (Abb.9/11) übertragenen Kräfte, welche vom Stößel auf die Entnahmehülse weitergeleitet wurden, konnte die innen mit Zähnen versehene Hülse über das Transplantat gehämmert werden. Schlag der Stößel endlich nach kontinuierlichem Aufschlagen zurück, war der Zylinder sicher in seiner ganzen Grösse in der Hülse eingelassen und konnte durch Drehbewegungen vom knöchernen Grund der Trochlea gelöst werden. Das zurückbleibende Loch der Entnahmestelle (Abb.22/12), welches einen Durchmesser von 6mm und eine variierende Tiefe von 7-11mm betrug, blieb unverschlossen, d.h. ohne Füllung mit einem Ersatzmaterial, der natürlichen Regeneration überlassen.

### 3.7.2.3 Aufbereitung des osteochondralen Zylinders

Der trotz exakter Führung durch das Zielgerät in der Anfangsphase des Schnittvorgangs entstandene, vibrationsgestörte Lauf der Hohlfräse, welche eine Auffaserung der Knorpelschnittfläche und eine Ungenauigkeit des Durchmessers der subchondralen Zone mit Verlust der Press-fit-Verankerung zur Folge hatte, erforderte in einem zusätzlichen Arbeitsschritt eine Aufbereitung des gewonnenen, osteochondralen Zylinders.

Die extrakorporale Endbearbeitung wurde durch eine Schneidbank (Abb.10/12+14) (= Schlichtbox + Schneidkopf), welche eine exakte Bearbeitung der Knorpeloberfläche und eine Durchmesseroptimierung erlaubte, ermöglicht.

Der von der Trochlea des Femurs abgetragene Spenderzylinder wurde in der Entnahmehülse retrograd in die Schlichtbox (= Transporthülsehalterung) (Abb.23/14) eingeführt. In selbiger Box konnte ein Positionierungsbolzen (Abb.10/12+13) integriert werden, mit dessen Hilfe der in der Transporthülse festsitzende Zylinder mit der zu bearbeitenden Knorpeloberfläche auf eine exakt bestimmbare Länge aus der Schlichtbox heraus befördert werden konnte. Anschliessend wurde der Schneidkopf (= Messerhalterung), welcher zwei Messer (Abb.10/14) beinhaltete, die den Spenderzylinder gleich einer Drehbank mit einem Vorschub von 0.1 mm pro Umdrehung auf die benötigte Grösse nachbearbeiteten, auf die Führungskomponente der Schlichtbox aufgesetzt. In manueller Arbeit erfolgte dann die Präparation des osteochondralen Zylinders, indem der Schneidkopf mit den darin enthaltenen Messern in entgegengesetzter Richtung zur Schlichtbox von Hand gedreht wurde. Bei diesem Arbeitsschritt musste genau darauf geachtet werden, dass die Oberfläche des Zylinders mittels physiologischer Kochsalzlösung immer feucht gehalten wurde, um dessen Zellvitalität zu gewährleisten.

### 3.7.2.4 Retrograde Transplantation des präparierten osteochondralen Transplantates in das Tibiaplateau

Nach der Entfernung der die Tunneloberfläche feucht haltende Gaze aus dem Aufnahmekanal der Tibia, wurde der T-Griff mit aufgesetzter Transporthülse und noch immer darin befindlichen zur Transplantation bereiten modifizierten Zylinder (Abb.23/15) in die Führungshülse eingelassen. War die Transporthülse sicher auf dem Rand des vorbereiteten knöchernen Tunnels fixiert, wurde der Stößel mit Kugelkopfende in die Führungshülse eingelassen. Durch die wiederum von Hand via Schlaginstrument übertragenen Kräfte, welche vom Stößel auf die Entnahmehülse weitergeleitet wurden, konnte der Zylinder aus der Transporthülse heraus in den Tunnel gepresst werden. Dadurch, dass der Kanaleingang und ebenso das hintere, knöcherne Ende des Zylinders (Abb.24/16) den identischen, aber grösseren Durchmesser als deren



ebenfalls durchmessergleiche Basis aufwiesen, war die Press-fit-Technik bis zur Knorpeloberfläche (Abb25/17) gesichert.

Die Geometrie des Zielgerätes der Entnahmestelle zum Zielgerät der Defektzone gewährleistete eine identische Winklung zueinander von circa 30°, so dass der gewonnene Zylinder problemlos in den vorbereiteten osteochondralen Tunnel eingelassen werden konnte. Diese Winklung garantierte zudem, dass sich keine Gelenkflüssigkeit an den Grenzflächen des Transplantats zum umgebenden osteochondralen Gewebe ansammeln konnte und so ein Einwachsen im Aufnahmebett infolge einer begünstigten Knochenresorption beeinträchtigt hätte<sup>153</sup>.

### 3.7.3 Verschluss

Nach Abbau der Instrumente erfolgte zuerst das Adaptieren des beim Eingehen mit dem Zielbügel des Zielgerätes unter den lateralen Meniskus gelösten Lig. transversum genus und des Lig. tibiale craniale menisci lat. mit resorbierbarem Nahtmaterial (Polyglactin, 2-0 Vicryl®, Johnson & Johnson Int., Brüssel, Belgien).

Das Verschliessen der OP-Wunde geschah mit dem gleichen wie zuvor beschriebenen resorbierbaren Nahtmaterial in drei Schichten. Die erste genähte Schicht war die durch die Arthrotomie eröffnete Gelenkkapsel, welche mit einer fortlaufenden, adaptierenden Kürschnernaht geschlossen wurde. Die Faszie und zuletzt die Subcutis wurden in gleicher Weise genäht.

Der Verschluss der Cutis erfolgte mit einem Stapler (Appose ULV, United States Surgical). Über die geschlossene Inzision wurde ein längs gefalteter Gazetupfer angebracht und mit Stapler-Klammern befestigt. Ein zusätzliches Einbandagieren war bei diesem Eingriff nicht notwendig.

### 3.7.4 Postoperatives Management

Nach dem Extubieren erhielten die Tiere ihre projektspezifische, vier-ziffrige Ohrmarke und zur eindeutigen Identifikation wurde den Tieren hinter dem linken Ohrgrund ein RFID-Chip (DATAMARS SA Laundry Chip™, Bedano-Lugano, Schweiz) implantiert. Die noch in der Aufwachphase befindlichen Tiere, wurden anschliessend in eine frisch eingestreute Box des Tierspitals verlegt, wo ihnen sogleich nach dem Aufwachen etwas Heu angeboten wurde.

Am darauffolgenden Tag hatten sich die Tiere soweit erholt, dass sie an den eigentlichen Bestimmungsort, ein Stall welcher wenige Minuten Fahrzeit vom Tierspital entfernen lag, umge-

siedelt werden konnten, in welchem sie bis zum Tag ihrer Tötung verblieben. Lediglich die vier Tiere, deren Beobachtungsintervall 24 Wochen betrug, kamen nach fünfwöchigem Aufenthalt zurück zur Bestandesherde in die zuvor erwähnte extern gelegene Anlage und verblieben dort bis zum Zeitpunkt ihrer Schlachtung. Dort unterlagen sie wieder dem unter Abschnitt 3.4 beschriebenen Schafmanagement.

Die vor der Operation bereits begonnene Antibiose und antiinflammatorische Therapie wurde vier Tage über den Venenkatheter weitergeführt, d.h. alle zwölf Stunden lösliches Benzylpenicillinum natricum i.v. (Penicillin natrium Streuli AD US: VET., 30'000 I.U./kg, G.Streuli & Co. AG, Uznach, Schweiz) und alle vierundzwanzig Stunden Gentamicinum i.v. (Vetagent®, 4mg/kg, Veterinaria AG, Zürich, Schweiz) und Carprofen i.v. (Rimadyl®, 4mg/kg, Pfizer AG, Zürich, Schweiz). Hatte sich ein Tier den Katheter frühzeitig herausgerissen, musste die Antibiose auf Amoxycillin s.c. (Clamoxyl ad. us. vet., 7mg/kg, Pfizer AG, Zürich, Schweiz) umgestellt werden. Normalerweise wurde am vierten Tag post operationem der Katheter gezogen. Am selbigen Tag erfolgte auch das Entfernen der mit Stapler befestigten Gazeabdeckungen. Die Klammern des Hautverschlusses konnten zehn Tage nach dem chirurgischen Eingriff entfernt werden. Die analgetische Versorgung mit Buprenorphin i.m. (Temgesic®, 0.02 mg/kg, Essex Chemie AG, Luzern, Schweiz) wurde noch zweimal in Intervallen von vier bis maximal sechs Stunden nach der Erstverabreichung fortgesetzt.

## **3.8 Probenentnahme und -beurteilung**

### **3.8.1 Schlachtung**

Entsprechend der Tabelle (Tab.4) wurden die Versuchstiere in Intervallen von 8 und 24 Wochen durch einen erfahrenen Metzger geschlachtet. Die Schafe wurden durch eine Hilfskraft, in der Regel war dies der verantwortliche Doktorierende, auf einem Metallrost in Seitenlage fixiert. Durch die Fachkraft erfolgte dann der Bolzenschuss, welcher eine massive Gehirnerschütterung und zugleich eine umfangreiche Zerstörung des Grosshirns induzierte und zur kompletten Bewusstlosigkeit der betroffenen Schafe führte. Danach wurden die Tiere über die durch einen Querschnitt eröffneten beiden Halsschlagadern entblutet.

### **3.8.2 Präparation**

Nachdem der Schlachtkörper enthäutet und ausgeweidet war, konnte die operierte Beckengliedmasse vom Rumpf abgetrennt, die distale Gliedmasse bis zum Tarsus abgeschnitten und die Weichteile an Femur und Tibia, ohne das Kniegelenk zu eröffnen, soweit möglich entfernt werden. Mittels eines mobilen kleinen Schraubstocks wurde die nun zur makroskopischen Beurteilung bereite Hintergliedmasse fixiert.

### **3.8.3 Probengewinnung**

Die Patella konnte unmittelbar anschliessend an die makroskopische Beurteilung, nachdem diese von den sie umgebenden Weichteilstrukturen gesäubert und befreit worden war, in kleine Gläser mit darin enthaltenem Formalin gegeben werden. Das Transplantat und die Entnahmezone mussten noch mit einem verbleibenden knöchernen Rand von circa 2mm aus der Tibia und dem Femur mit Hilfe einer Bandsäge (Kolbe Maschinenteknik GmbH, Elchingen, Deutschland) befreit werden, damit sie in den kleinen, ebenfalls mit Formalin gefüllten Gläsern Platz fanden.

### **3.8.4 Makroradiographie**

Die gewonnenen Knochenblöcke der Condylus lateralis tibiae wurden vor der endgültigen Fixierung in Formalin mit einem Faxitron (50kVp, 1s, 3mA, Capintec x-ray-faxitron series, model 43855A, Hewlett Packard®, Mc Minnville Division, Oregon, USA) auf einem Fuji Photo Film (Fuji Photo Film Co.®, Ltd, Tokyo, Japan) radiologisch festgehalten.

### 3.9 Histologie

#### 3.9.1 Probenaufbereitung

Die drei entnommenen Proben bestehend aus Entnahmezone des Femurs, Patella und dem Transplantat der Tibia, wurden zehn Tage in 4%igem gepuffertem Formalin fixiert. Daran anschliessend konnten sie für die histologische Untersuchung am nicht-dekalzifizierten Knochen, wie in früheren Arbeiten beschrieben<sup>232</sup>, weiter prozessiert werden. Zu Beginn mussten die Proben viermal je zwanzig Minuten mit entionisiertem Wasser gewaschen werden, bevor sie eine aufsteigende Alkoholreihe (50 / 70 / 80 / 90 / 96 / 100% Ethanol) während je zweimal zwölf Stunden durchliefen, in welcher sie durch die ansteigende Ethanol-Konzentration langsam dehydrierten. In einem weiteren Schritt wurden die Proben zur Entfettung in Xylol gegeben und unter Vakuum bei Raumtemperatur für vier Tage darin belassen. Nach eintägiger Inkubation musste das Xylol einmal gewechselt werden. Im Anschluss daran erfolgte die sieben Tage dauernde Infiltration mit Methylmetacrylat<sup>233</sup> unter Vakuum bei Temperatur von 4°C. Die Herstellung des Methacrylates erfolgte nach vorgegebenem Schema: Methacrylacidmethylester (Fluka Chemie GmbH, Buchs, Schweiz), Dibutylphthalat (Merck-Schuchardt, Hohenbrunn, Deutschland) und Perkadox 16 (Dr. Grogg Chemie AG, Stetten, Schweiz) wurden im Verhältnis 89.5 : 10 : 0.5 gemischt und zehn Minuten lang mit dem Magnetrührer umgerührt.

#### 3.9.2 Einbettung

Die Einbettung der Proben erfolgte in luftdichten Teflonformen (D. Nadler, Jossi AG, Islikon, Schweiz), in welchen sie mit Methylmetacrylat übergossen und im Wasserbad bei Zimmertemperatur (22-24°C) bis zur vollständigen Aushärtung belassen wurden. Damit die Proben später zum Sägen eingespannt werden konnten, mussten auf diese, nach abgeschlossener Polymerisation, Plastikrahmen mittels Klebstoff (Leica Historesin Mounting Medium<sup>®</sup>) angebracht werden. Anschliessend konnten die zum Schneiden aufbereiteten Blöcke aus den Formen gehoben und mit ihrer spezifischen Histologienummer und der Probenart beschriftet werden.

### 3.9.3 Präparation der histologischen Schnitte

Von den Blöcken wurden mittels einer Präzisionsinnenlochsäge (Leica® SP1600, Leica Instruments GmbH, Nussloch, Deutschland) Dickschnitte einer Stärke von 400µm hergestellt. Die Präparate wurden in radialer, mediolateraler Ausrichtung auf Höhe des maximalen Probendurchmessers gesägt. Die gefertigten Schnitte wurden mit 70% Alkohol rasch abgespült und in Zellophantücher zwischen Metallplatten gelegt, in denen sie über Nacht nachtrockneten und sich durch das Gewicht der Platten glätteten.

Am darauf folgenden Tag wurde ein Röntgenbild dieser Schnitte (Mikroradiographie) mittels Faxitron (27kVp, 11s, Capinet x-ray-faxitron series, model 43855A, Hewlett Packard®, McMinnville Division, Oregon, USA) auf einem Fuji Photo Film (Fuji Photo Film Co.®, Ltd, Tokyo, Japan) angefertigt, bevor sie auf eine bereits mit einer Alkoholspülung entfettete Acrylglasplatte (Pespex GS 3 mm, Wachendorf AG Technische Industrieprodukte, Basel, Schweiz) aufgeklebt wurden (Klebstoff: Cementit® CA12, Merz+Benteli AG, Niederwangen, Schweiz). Abschliessend wurden sie mit einer Schleif- und Poliermaschine (Planopol-V 401, Struers A/S, Rodovre, Dänemark) auf eine Dicke von circa 30µm ausgedünnt und einer Oberflächenfärbung mit Toluidin-Blau O<sup>234</sup> (siehe Anhang) unterzogen.

Aus den Blöcken wurden zusätzlich noch Dünnschnitte für die histologische Untersuchung angefertigt. Details hierzu sind früheren Arbeiten zu entnehmen<sup>235</sup>. Mit einem Mikrotom (Leica® RM 2155, Leica Instruments GmbH, Nussloch, Deutschland) wurden Schnitte in einer Dicke von 5µm angefertigt, welche dann mittels Methoxyethyl-acetat (Merck, Schweiz AG) entplastifiziert und mit Toluidin-Blau O und der von Van Kossa Färbung mit McNeals's Tetrachrom Gegenfärbung (siehe Anhang) behandelt wurden<sup>234</sup>.

### **3.10 Probenuntersuchungs- und -auswertungsmethoden**

#### **3.10.1 Makroskopische Evaluation**

##### **3.10.1.1 Untersuchung der Schlachtpräparate**

Bevor das bei der Schlachtung zu beurteilende Kniegelenk eröffnet wurde, wurde dieses adspektorisch und palpatorisch begutachtet. Die Befunde wurden schriftlich und photographisch (Minolta, Dimage 7) festgehalten. Danach konnte mit der vorsichtigen Eröffnung der beteiligten Gelenke am Knie begonnen werden. Es wurde stets darauf geachtet, dass dieselben Zugänge wie unter Punkt 3.7.1 verwendet und verfolgt wurden. Befundet und wiederum schriftlich wie auch photographisch festgehalten wurden die durch den chirurgischen Eingriff veränderten Weichteile (Cutis, Subcutis, Faszien, Sehnen, Bänder, Retinakula, Fettkörper, Menisken, Gelenkkapsel, Synovialmembran etc.), alle am Knie beteiligten Knochen- und Knorpelstrukturen, Menge, Farbe, Geruch und Konsistenz der Synovia, der Grad und das Ausmass des Entzündungsgeschehens. Einer ganz genauen adspektorischen und palpatorischen Untersuchung unterzogen wurden das Transplantat im Tibiaplateau, die Entnahmestelle auf der medialen Seite der Trochlea ossis femoris und die Gleitflächen der Patella.

##### **3.10.1.2 Radiologische Untersuchung der Schlachtpräparate**

Einer makroskopisch-radiologischen Beurteilung unterlagen lediglich die mittels Faxitron hergestellten Mikroradiographien des transplantierten osteochondralen Zylinders zusammen mit dessen spongiösen Empfängerbett.

##### **3.10.1.3 Qualitative Evaluation der osteochondralen Zylinder**

Qualitativ beurteilt wurden zuerst die mit einem Faxitron erstellten Bilder der Dickschnitte (Mikroradiographien). Im Anschluss daran wurden die Dickschnitte zuerst von Auge und dann mit einem Makroskop (Leica M 420®) genauer untersucht. Die erhobenen Befunde wurden nach verschiedenen Kriterien beurteilt (Tab.6) und statistisch festgehalten.

##### **3.10.1.4 Lupenmikroskopische, histologische Beurteilung**

Die Dickschnitte des Transplantates und dessen Empfängerbetts, der Spenderstelle und der Patella wurden mit einem Makroskop (Leica M 420®) bei zunehmender Vergrösserung histologisch untersucht und beschrieben.

## **3.10.2 Mikroskopische Evaluation**

### **3.10.2.1 Semi-quantitative Knorpel-evaluation der Dünnschnitte**

Das von Mankin entwickelte Klassifizierungssystem für hyalinen Gelenkknorpel (Tab.1) wurde übernommen und einem derzeit gängigeren und moderneren Standard angepasst (Tab.5). Nach dem modifizierten Schema untersucht, beurteilt und in Grade eingeteilt wurden die Veränderungen am Implantat, das dem Implantat benachbarte Knochen-Knorpel-Gewebe (Empfängerbett), die Patella und die Knochen-/Knorpelstrukturen der Spenderstelle des Muttergewebes, welche bei der Spendeentnahme angeschnitten und verletzt worden waren. Die beobachteten Knorpelveränderungen gingen häufig fließend ineinander über, weshalb immer der Mankin-Grad gewählt wurde, dessen Bild gerade eben den betroffenen Ausschnitt hervorhob und dominierte.

Zur semi-quantitativen Evaluation herangezogen wurden nur die Dünnschnitte, deren Erfassung am Lichtmikroskop (Leica DMR<sup>®</sup>, Leica-microsystems Wetzlar GmbH, Wetzlar, Deutschland) erfolgte. Lediglich bei Artefaktverdacht wurden die Dickschnitte, die mit einem Makroskop (Leica M420<sup>®</sup>) betrachtet wurden, zur genaueren Abklärung herangezogen, um diesbezügliche Irrtümer mit Sicherheit auszuschliessen.

Das Transplantat und die Patella wurden mit dem 10er Objektiv beurteilt, nicht jedoch die Spenderstelle, diese musste infolge des heterogenen Knorpelzustandes mit dem 20er Objektiv beurteilt werden.

Die histologischen Bildaufnahmen erfolgten mit einer Kamera (Leica DC 200<sup>®</sup>) welche mit der dazugehörigen Software (Leica IM 1000<sup>®</sup>) in einen Computer eingelesen wurden.

Tabelle 5: „Histological-Histochemical Grading“ nach H.J. Mankin (modifiziert)

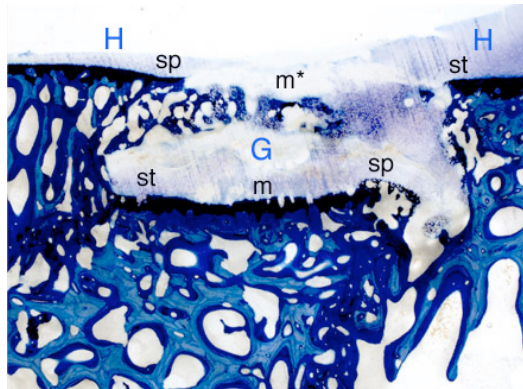
<b>I</b>	<b>Struktur</b>	<b>Grad</b>
	a. normal	0
	b. Oberfläche unregelmässig	1
	c. Pannus und Oberfläche unregelmässig	2
	d. Spalt bis in die Übergangszone	3
	e. Spalt bis in die Radiärschicht	4
	f. Spalt bis in die kalzifizierte Schicht	5
	g. totale Disorganisation mit Kollagenzusammenbruch	6
	h. kein hyaliner Knorpel mehr vorhanden	7
<b>IIa</b>	<b>Zellverteilung</b>	<b>Grad</b>
	a. normal/säulenartig	0
	b. diffuser Zellreichtum	1
	c. Clusters	2
	d. Zellarmut	3
	e. keine Zellen mehr vorhanden	4
<b>IIb</b>	<b>Zellvitalität</b>	<b>Grad</b>
	a. mehrheitlich vital	0
	b. partiell vital	1
	c. 0<10% vital	2
<b>III</b>	<b>Toluidin-Blau O-Färbung</b>	<b>Grad</b>
	a. normal	0
	b. Färbung leicht reduziert	1
	c. Färbung mittelgradig reduziert	2
	d. Färbung stark reduziert	3
	e. keine Färbung mehr evaluierbar	4
<b>IV</b>	<b>Integrität der Grenzlinie (=Tidemark)</b>	<b>Grad</b>
	a. intakt	0
	b. Duplikation der Tidemark	1
	c. mit Blutgefässen durchbrochen	2
	d. keine Tidemark mehr evaluierbar	3
<b>V</b>	<b>subchondraler Knochen</b>	<b>Grad</b>
	a. normal	0
	b. aktives Remodelling	1 bis 3
	c. Knochennekrose oder Granulationsgewebe	4
	d. vom Grunde abgelöster/frakturierter Kallus	5
<b>VI</b>	<b>Mineralisation</b>	<b>Grad</b>
	a. normal	0
	b. abnormale/unübliche Lokalisation	3



### 3.10.2.2 Lokalisation der bei der Mankin-Auswertung ausgewählten und fokussierten Bildausschnitte

#### 3.10.2.2.1 osteochondraler Zylinder und Empfängerbett

Abbildung 2: Zylinder/Empfängerbett; Lokalisationen der Mankin-Messungen

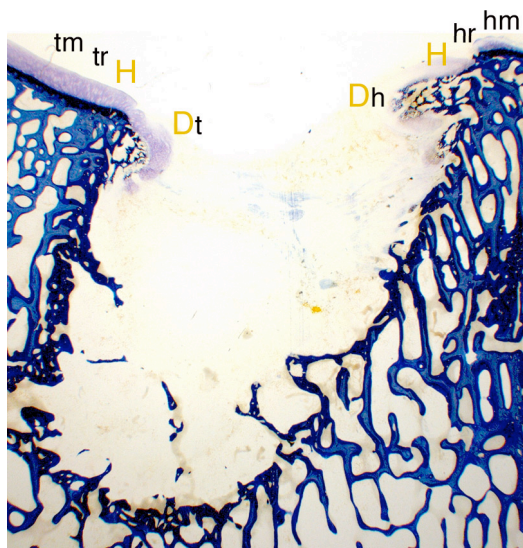


- H) Host = Empfängerbett**
- 1) **sp** = spitzer Winkel ( $\pm 30^\circ$ )
  - 2) **m\*** = Mitte (\*nicht entfernter Knorpel)
  - 3) **st** = stumpfer Winkel ( $\pm 150^\circ$ )
- G) Graft = Transplantat**
- 4) **sp** = spitzer Winkel ( $\pm 30^\circ$ )
  - 5) **m** = Mitte
  - 6) **st** = stumpfer Winkel ( $\pm 150^\circ$ )

1-6 = Reihenfolge in den Tabellen

#### 3.10.2.2.2 Spenderstelle (Entnahmezone)

Abbildung 3: Spenderstelle (Entnahmezone); Lokalisationen der Mankin-Messungen

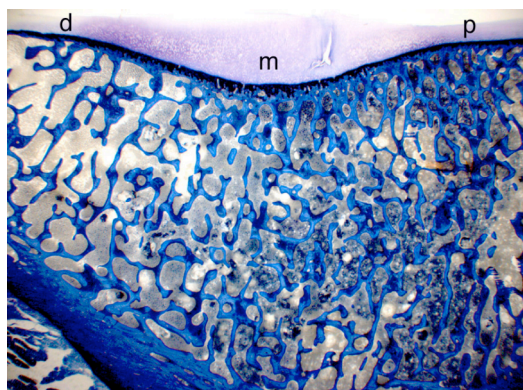


- H) Host = Spenderbett**
- 1) **hr** = höherer, medialer Rand
  - 2) **hm** = höhere, mediale Mitte
  - 3) **tr** = tieferer, lateraler Rand
  - 4) **tm** = tiefere, laterale Mitte
- D) Donor = Spenderstelle**
- 5) **h** = höher, medial gelegen
  - 6) **t** = tiefer, lateral gelegen

1-6 = Reihenfolge in den Tabellen

#### 3.10.2.2.3 Patella

Abbildung 4: Patella; Lokalisationen der Mankin-Messungen



- 1) **p** = proximal
- 2) **m** = Mitte
- 3) **d** = distal

**p/d:** gemessen am direkten Übergang in die ebene, horizontale Fläche

**m:** gemessen an der maximalen Ausdehnung des hyalinen Knorpels

1-3 = Reihenfolge in den Tabellen

### 3.10.3      **Semi-quantitative Evaluation der Geweberegeneration der Spenderstelle** (Entnahmezone)

Da bislang für die Regeneration der Spenderstelle noch keine semi-quantitativen Evaluationen entwickelt und standardisiert sind, wurde ein eigenes Beurteilungsschema ausgearbeitet und angewendet. Evaluiert wurde die Qualität und Quantität des neu gebildeten Regenerationsgewebes, welches die Entnahmestelle in den 8 beziehungsweise 24 Wochen aufgefüllt hatte. Zur semi-quantitativen Evaluation herangezogen wurden ebenfalls nur die Dünnschnitte, deren Erfassung mit dem 10er Objektiv am Lichtmikroskop (Leica DMR®, Leica-microsystems Wetzlar GmbH, Wetzlar, Deutschland) vorgenommen wurde.

Die histologischen Bildaufnahmen erfolgten mit einer Kamera (Leica DC 200®) welche mit der dazugehörigen Software (Leica IM 1000®) in einen Computer eingelesen wurden.

#### 3.10.3.1      **Qualitative Evaluation der Geweberegeneration**

##### **Knorpelgewebe** (Abb.27/1-4)

- I            hyaliner Knorpel
- II            hyalinartiger Knorpel
- III            Faserknorpel
- IV            faserartiger Knorpel

##### **Bindegewebe** (Abb.27/5-8)

- V            Granulationsgewebe
- VI            univakuoläres Bindegewebe
- VII            straffes, faserreiches Bindegewebe
- VIII:        lockeres, faserarmes Bindegewebe

##### **Knochengewebe** (Abb.27/9+10)

- IX            mineralisierter Knochen
- X            nicht mineralisierter Knochen

### 3.10.3.2 Quantitative Evaluation der Geweberegeneration

Die Quantität der gebildeten Geweberegenerate wurde je Bildausschnitt von Auge geschätzt und nach folgendem Schema ausgewertet:

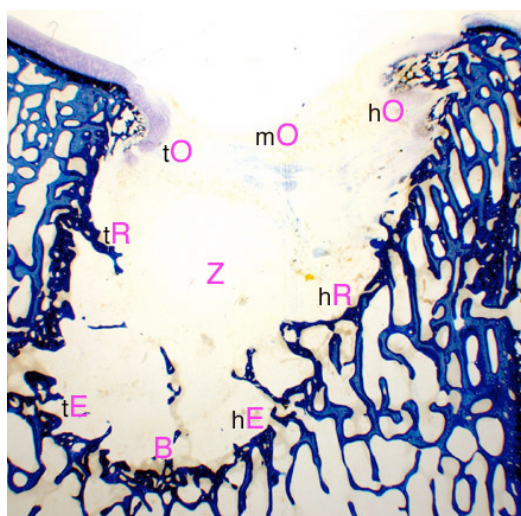
#### Einteilung der gebildeten Regenerationsgewebe

▪ Grad 0	=	0%
▪ Grad 1	≤	10%
▪ Grad 2	<	25%
▪ Grad 3	≥	25%
▪ Grad 4	≥	50%
▪ Grad 5	≥	80%
▪ Grad 6	=	100%

Im Gewebe weitere festgestellte abnorme Befunde wie Entzündungszellen, Fremdkörperriesenzellen, Hämosiderinrückstände, phagozytiertes Eisen, Fremdkörpereinschlüsse wurden rein deskriptiv je Bildausschnitt festgehalten und notiert (Abb.26/2902-II; Abb.29).

### 3.10.3.3 Lokalisation der bei der Regeneratbeurteilung der Spenderstelle ausgewählten und fokussierten Bildausschnitte

Abbildung 5: Spenderstelle (Entnahmezone); Lokalisationen der Geweberegeneratmessungen



- 1) **mO** = Mitte Oberfläche
- 2) **Z** = Zentrum
- 3) **B** = Basis
- 4) **hO** = höhere, mediale Oberfläche
- 5) **hR** = höherer, medialer Rand
- 6) **hE** = höhere, mediale Ecke
- 7) **tO** = tiefere, laterale Oberfläche
- 8) **tR** = tieferer, lateraler Rand
- 9) **tE** = tiefere, laterale Ecke

1-9 = Reihenfolge in den Tabellen

### 3.10.4 Statistische Analyse

Sowohl die nach dem modifizierten Mankin-Scoresystem semi-quantitativ erfassten Daten als auch die semi-quantitativ ermittelten Daten der Geweberegeneration der Spenderstelle wurden mit Hilfe des Statistik Software-Pakets der Firma SPSS (Statistical Package for the Social Science, Stanford University, USA), Windows-Version 13 analysiert. Verglichen wurden die beiden voneinander unabhängigen Versuchsgruppen Gruppe I (Beobachtungszeit: 8 Wochen) mit Gruppe II (Beobachtungszeit: 24 Wochen) und mittels einem T-Test, dem „Levene’s Test“ (Tab.8-11), einem parametrischen Verfahren, ausgewertet. Ein p-Wert  $<0.05$  wurde als statistisch signifikant erachtet. Bei der anschliessend erhobenen zweidimensionalen (2-seitigen) Korrelation nach Pearson (Tab.12-17) galten \*p-Werte  $<0.05$  als signifikant und \*\*p-Werte  $<0.01$  als hochsignifikant.

## 4 Resultate

### 4.1 Operation

Das *Oscartran*-Instrumentarium hatte sich im Versuch bewährt. Es war einfach in seiner Handhabung und äusserst bedienungsfreundlich. Da es zugleich ein präzises und rasches Arbeiten erlaubte, blieben die Tiere nur selten länger als neunzig Minuten in der Narkose. Der Eingriff beschäftigte insgesamt drei Personen, einen Chirurgen und dessen Assistenten, welche operierten, währenddem eine weitere Hilfskraft einerseits damit beauftragt war, das Spezialinstrumentarium laufend neu zu richten und andererseits, sobald der osteochondrale Zylinder gewonnen war, diesen zur Aufnahme in das Tibiaplateau endprozessieren musste. Alle acht Operationen konnten wie geplant durchgeführt werden und verliefen mehrheitlich reibungslos. Vermerkt seien hier jedoch folgende kleineren Zwischenfälle:

**Schaf 2902:** Bei der Gewinnung des Zylinders wurde ein Kirschnerdraht angeschnitten, dessen Spitze versehentlich bis in die Endzone des osteochondralen Spenderbezirks eingebracht worden war. Histologisch konnten metallene Überreste im Spenderbezirk (Abb.26/2902-II) als auch im Transplantat beobachtet werden, welche aber die osteochondrale Heilung nicht nennenswert beeinträchtigten. Zudem musste ein zweites Transplantat gewonnen werden, da ersteres bei der Zylinderaufbereitung mit einer unsterilen Oberfläche kontaminiert worden war. Die zweite Lokalisation der Spenderstelle war relativ weit medial in unmittelbarer Nähe des medialen Rollkamms und Einzugsgebietes des Faserknorpels platziert.

**Schaf 2903:** Die Trochlea des Femurs war bei diesem Tier schwieriger zugänglich, weshalb es zu einer Traumatisierung der benachbarten Weichteile infolge manueller Manipulationen am Gelenk kam. Der Tunnel in der Tibia war sehr weit lateral nahe dem Faserknorpelübergang platziert.

**Schaf 2904:** Auch dieser tibiale Tunnel war sehr weit lateral nahe dem Faserknorpelüberganges platziert.

**Schaf 2905:** Unmittelbar vor dem Einlassen des Transplantates war der Löffel des Zielgerätes am Tibiaplateau abgerutscht, da der Zugang zu weit lateral gewählt worden war, weshalb ein neuer Zugang anvisiert werden musste, welcher direkt durch den M. digitalis longus ging, dabei wurde versehentlich dessen Sehnenscheide eröffnet. Auch dieser Tunnel war nahe dem Faserknorpelübergang platziert worden.

**Schaf 2906:** Erstmals seit Beginn der Versuche erlitt die Transporthülse einen Materialdefekt (Abb.22/13), welcher den Verlauf der Operation und das osteochondrale Zylindertransplantat als auch dessen spätere osteochondrale Einheilung aber nicht weiter beeinträchtigte.

**Schaf 2907:** Auch dieser Tunnel war in den Übergangsbereich des Faserknorpels geraten.

**Schaf 2908:** Der Winkel der Knorpelfläche zum Schaft des Zylinders war bei diesem Tier deutlich steiler als 30°, zudem war der Tunnel in der Tibia zu weit lateral platziert.

## **4.2 Postoperative Phase**

Alle Tiere tolerierten den Eingriff problemlos und nahmen bereits kurz nach dem Aufstehen Gewicht auf der betroffenen Gliedmasse auf.

In den ersten vierundzwanzig Stunden zeigten alle Tiere an der operierten Hintergliedmasse eine Lahmheit vierten Grades, gemeint sei damit ein Zehenspitzenfussen im Schritt.

Bei allen Tieren war diese starke Lahmheit nach einer Woche bis auf eine kaum bemerkbare Unregelmässigkeit im Schritt zurückgegangen.

Die Tiere 2902, 2903 und 2906 entwickelten nach ein bis zwei Wochen eine Schwellung am Kniegelenk mit einhergehendem Zehenspitzenfussen und leichten Wundheilungsstörungen mit Ablaufen von hämorrhagisch, seröser Flüssigkeit, was auf eine mögliche Komplikation eines Hämarthros hindeuten schien. Da diese Tiere zusätzlich eine leicht erhöhte Körpertemperatur aufwiesen, wurden sie, um der Gefahr einer Gelenkinfektion rechtzeitig vorzubeugen, noch einmal für drei Tage mit Antibiotika und NSAIDs abgedeckt. Gegen Ende der vierundzwanzig Wochen dauernden Beobachtungsphase zeigten alle Tiere der Gruppe II wieder eine etwas deutlichere Lahmheit im Schritt, die jedoch frei von weiteren, diese oftmals begleitenden, krankhaften Befunden am Kniegelenk blieb.

## **4.3 Makroskopische Resultate**

### **4.3.1 Schlachtbefunde**

Die operierten Kniegelenke der nach einer achtwöchigen Beobachtungsdauer geschlachteten vier (2901-2904) Versuchsschafe zeigten eine mittelgradige akute Gelenkentzündung mit beginnenden osteoarthrotischen Veränderungen, welche bei den nach 24 Wochen post operationem geschlachteten Tieren (2905-2908) nicht mehr nachvollzogen werden konnten. Bei diesen Tieren war das Entzündungsgeschehen einer milden chronischen Gonarthrites gewichen mit aber bereits fortgeschrittener Osteoarthrose. Die synoviale Flüssigkeit war bei den Tieren mit einer 8 Wochen dauernden Beobachtungszeit deutlich erhöht und teilweise hämorrhagisch, wobei weder geruchliche noch Veränderungen in deren Konsistenz festgestellt werden konnten. Nach einer Beobachtungsdauer von 24 Wochen war die Synovia wieder vergleichbar mit der einer normalen, gesunden Gelenkflüssigkeit; sie war mengenmässig nur noch geringgradig erhöht und zeigte mehrheitlich eine normale Konsistenz und Farbe.

Folgende degenerative Befunde waren an den vom Versuch betroffenen rechten Kniegelenken allen geschlachteten Schafen gemeinsam:

Das durch den chirurgischen Eingriff geschädigte mediale, parapatellare Retinaculum patellae zusammen mit dem medialen Kniescheibenseitenband (Lig. parapatellare mediale oder Lig. femoropatellare mediale) zeigte infolge des Entzündungsgeschehens degenerative, atrophische Veränderungen.

Die Gelenkkapsel war verdickt und war immer begleitet von einer hochgradigen akuten (nach 8 Wochen) oder milden chronischen (nach 24 Wochen) Synovialitis.

Die Trochlea ossis femoris hatte Knorpelfibrillationen (Abb.7/4) genau an den Stellen, an denen die Patella über diese hinweg geglitten war. Ähnliche Veränderungen konnten auch auf der Gleitfläche der Patella nachgewiesen werden. Zusätzlich waren diese Befunde, mit Ausnahme der Schafe 2903, 2904 und 2907, begleitet von so genannten „kissing lesions“ (Abb.7/1).

Die beschriebenen Veränderungen waren immer begleitet von starken Osteophytenbildungen an den trochlealen Rollkämmen (Abb.7/3), wobei der mediale Rollkamm immer deutlich stärker betroffen war als der laterale. Die kranialen Bandstrukturen (Lig. transversum genus und Lig. tibiale craniale menisci lat.), welche den lateralen Meniskus in seiner Lage hätten fixieren sollen, waren trotz Festnähen nach dem chirurgischen Eingriff nicht mehr angewachsen (Abb.7/2). Bemerkenswert war, dass weder die Menisken noch die gewichttragenden Flächen der femoralen Kondylen nennenswerte Pathologien aufwiesen.

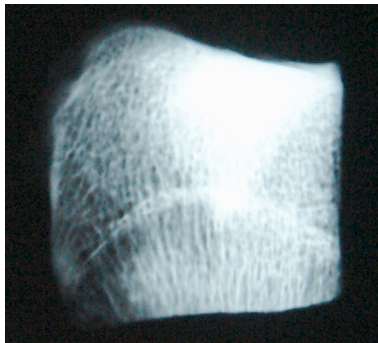
Die laterale Gelenkfläche des tibialen Kondylus bekundete gleichfalls degenerative Knorpelschäden mit einhergehenden Knorpelfibrillationen. Von diesen Veränderungen kaum betroffen war die mediale kondyläre Gelenkfläche. Es zeigte sich, dass einzig bei den Tieren 2904 und 2905 der osteochondrale Knochenzylinder chirurgisch exakt platziert worden war und sich plan in die Ebene der neuen Knorpeloberfläche des Aufnahmebezirks integriert hatte. Bei allen anderen Tieren hatten die Transplantate die Oberfläche nicht erreicht und waren bedeckt von Pannus und Rückständen des beim Eingriff entstandenen und nicht entfernten Knorpel-Knochen-Debridement.

In der Regel nur wenig verdickt und verändert waren das Lig. patellae und der infrapatellare Fettkörper (Corpus adiposum infrapatellare).

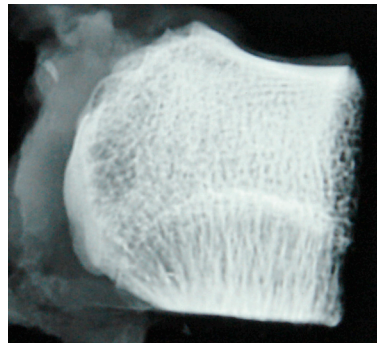
### 4.3.2 Radiologische Untersuchung der Makroradiographien

Nach einer Beobachtungsdauer von 8 Wochen präsentierten sich die Zylinder und deren Empfängerbett radiologisch deutlich Röntgenstrahlen undurchlässiger als diejenigen nach einer Versuchszeit von 24 Wochen.

Abbildung 6: Radiologische Gegenüberstellung der Transplantatknochendichten (8Wo/24Wo)



1.) 8 Wochen (2904)



2.) 24 Wochen (2905)

### 4.3.3 Qualitative Resultate an den Dickschnitten der Zylinder

Die makroskopischen Befunde an den zylindrischen Transplantaten wurden wie folgt erhoben und festgehalten (vergleiche Abb.25).

#### Deskriptive Befunde

**ZAHLENSCHLÜSSEL** sehr gut = 0; gut = 1; genügend = 2; ungenügend = 3

- **Zylinderintegrität** Zustand des osteochondralen Zylinders
- **Zylinderposition** Konnte der Zylinder unbeschadet bis an die Oberfläche vorgeschoben werden
- **Entnahmewinkel** Kongruenz des Entnahmewinkels zum Empfängerbett
- **Knorpeladaptation** Knorpelübergang; chondrale Randzonenintegration Transplantat/Empfängerbett
- **Osseointegration** Einbau des Transplantates in den knöchernen Grund des Empfängerbettes
- **Zystenbildung** 3 = Zyste vorhanden, 2/1 = Anlage zur Zystenbildung, 0 = keine Zyste



Tabelle 6: Makroskopische Befunde am osteochondralen Zylinder

	8Wo				24Wo			
Schaf-Nummer	2901	2902	2903	2904	2905	2906	2907	2908
Zylinderintegrität	2	1	1	0	0	0	0	3
Zylinderposition	3	3	3	0	1	2	3	3
Entnahmewinkelung	1	0	1	0	0	2	0	3
Knorpeladaptation	3	3	3	0	1	2	3	3
Osseointegration	2	1	1	0	1	0	0	3
Zystenbildung	3	2	1	0	1	0	0	1
<b>Total</b>	<b>14</b>	<b>10</b>	<b>10</b>	<b>0</b>	<b>4</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>16</b>

Die aufgezeichneten Daten verdeutlichen klar, dass nur bei zwei von acht Versuchstieren (2904 und 2905) zufrieden stellende Ergebnisse in der Transplantation der osteochondralen Zylinder erzielt werden konnten.

Bei allen anderen Schafen waren die Zylinder zu tief platziert. Erfreulich war, dass sich nur bei einem einzigen Tier 2901 (Abb.25/2901) eine deutliche Zyste entwickelt hatte. Alle Transplantate bis auf 2908 (Abb.25/2908) schienen, trotz der nicht immer idealen Platzierung, gut im Empfängerbett fixiert zu sein. Bei keinem dieser sieben Zylinder konnten Befunde erhoben werden, die auf ein Absinken oder Herauslösen während der Versuchsdauer hingedeutet hätten.

#### 4.3.3.1 Statistik der qualitativen Resultate

Eine statistische Gegenüberstellung der qualitativen Befunde (Tab.6) ergab mit Ausnahme der Entnahmewinkelung, deren erhobene Werte nach 24 Wochen signifikant ( $p = 0.010$ ) tiefer lagen, keine Signifikanzen.

Mittels der Pearson Korrelation konnte statistisch gezeigt werden, dass die Osseointegration mit der Zylinderintegration stark positiv korrelierte ( $r = +0.949$ ;  $p = 0.000$ ). Des Weiteren war die Zylinderposition mit der Knorpeladaptation stark positiv korreliert ( $r = +1.000$ ;  $p = 0.000$ ). Wurde das Gesamttotal den einzelnen Kriterien gegenübergestellt, so korrelierte ( $r = +0.824$ ;  $p = 0.012$ ) dieses positiv mit der Zylinderposition und der Knorpeladaptation in beiden Fällen gleich. Gar stark positiv korreliert ( $r = +0.860$ ;  $p = 0.006$ ) war das Gesamttotal mit der Osseointegration. Keine Korrelationen ergaben sich beim Entnahmewinkel und bei der Zystenbildung.

### 4.3.4 Histologische Resultate

Nachfolgend konnten histologisch die unten beschriebenen Tendenzen festgestellt werden, die sich teilweise auch in den Tabellen (Tab.8-11) widerspiegeln.

#### 4.3.4.1 Osteochondraler Zylinder und Empfängerbett

Allgemein wies „Host sp“ (siehe Messlokalisationen: Abb.2 und lupenmikroskopische Aufnahmen: Abb.25) verglichen mit „Graft st“ nach 8 Wochen einen schlechteren Knorpelzustand auf. Nach 24 Wochen konnte dies jedoch nicht mehr nachvollzogen werden, denn infolge einer guten Regeneration waren die Befunde am Knorpel häufig besser als die von „Graft st“. Bei „Graft st“ wurde eine Verschlechterung der Befunde nach 24 Wochen verglichen mit denen nach 8 Wochen festgestellt.

Genauere Betrachtungen der mittleren Abschnitte der Präparate verdeutlichten, dass nach 8 Wochen im „Host m\*“ immer eine grössere Knorpeldepression vorherrschte als im darunter überlebende Knorpel des Transplantates (Abb.28/3). Auch nach einer Beobachtungsdauer von 24 Wochen änderte sich kaum etwas an dieser Tatsache, alleine die Zellvitalität und die Toluidin-Blau O-Färbung schienen Tendenz zur Knorpelregeneration zu zeigen. Mit zunehmender Beobachtungsdauer wies „Graft m“ eine immer deutlichere Knorpeldegeneration auf.

Wurden die Befunde von „Host st“ denen von „Graft sp“ gegenüber gestellt, konnte festgestellt werden, dass auch hier die Knorpelbefunde von „Host st“ häufig schlechter waren als diejenigen von „Graft sp“. Nach 24 Wochen lieferte nur die Zellbeurteilung von „Host st“ ein besseres Ergebnis. „Graft sp“ bekundete auch hier nach einer Beobachtungsdauer von 24 Wochen eine starke Progression der Knorpeldegeneration.

Zu beiden Zeiten unterlagen alle evaluierten kalzifizierten Knorpelzonen wie auch deren subchondraler Knochen intensiven Knochenumbauvorgängen (Abb.28/4). In Gebieten, in denen sich die Grenzlinie (Tidemark) dupliziert (Abb.28/6) hatte oder von Blutgefässen durchbrochen worden war, konnte beobachtet werden, wie Zellen aus den subchondralen Zonen durch die kalzifizierte Knorpelschicht via Tidemark in die darüber liegende Radiärschicht einwanderten (Abb.28/5+6). Nach 24 Wochen schienen sich die Beobachtungen der Umbauvorgänge sogar noch zu verstärken. Die Intensität der Toluidin-Blau O-Färbung, welche ein Indikator für die Proteoglykansynthese darstellt, widerspiegelte eine Zunahme dieser bei allen beobachteten Stellen nach 24 Wochen.

Die richtig platzierten Zylinder von 2904 (8Wo) versus 2905 (24Wo) verzeichneten deutlich bessere Resultate. Bis auf eine geringgradig feststellbare Unregelmässigkeit der Knorpelober-

fläche erhielt 2904 (8Wo) beste Noten (Abb.28/1). Die Zellverteilung war normal/säulenartig, die Knorpelzellen mehrheitlich vital und die Toluidin-Blau O-Färbung war nur wenig reduziert. Trotzdem unterlagen auch hier der subchondrale Knochen und die mineralisierte Knorpelschicht starken Umbauvorgängen mit einhergehender Verbreiterung oder Duplikation der Tidemark.

Bei der Gegenüberstellung mit 2905 (Abb.28/2) liess sich bei dem 24-Wochenpräparat eine leichte Verschlechterung der Knorpelbefunde feststellen. Die Oberfläche war von Pannus vereinzelt überwuchert, welcher ausgehend vom Muttergewebe eingewachsen war. Bemerkenswert war, dass das Transplantat sich über die Zeit besser gehalten hatte als das Empfängerbett und in der späteren semi-quantitativen Wertung immer um mindestens einen halben Mankin-Grad besser eingestuft werden konnte.

Das Transplantat präsentierte sich mehrheitlich mit normalem/säulenartigen Knorpel, die Zellvitalität war minimal partiell erniedrigt. Die Toluidin-Blau O-Färbung war leicht- bis mittelgradig reduziert. Auch hier unterlag der subchondrale Knochen gemeinsam mit dem kalzifizierten Knorpel einem starken Knochenremodelling. Die Tidemark verzeichnete vereinzelt bereits durchbrechende Blutgefässe.

Bei genauerer Inspektion des Transplantates konnte festgestellt werden, dass auf der Seite „Graft st“ beim Press-fit-Einbringen der Knorpel gestaucht worden war (Abb.25/2905). Ein Teil davon konnte zusammen mit seinem subchondralen Knochen der Kompressions- und Insertionskraft damals nicht standhalten und riss ab. Die wirkenden Scher- und Torsionskräfte führten dazu, dass dieser Teil unter den benachbarten „reifen“ Knochen geschoben worden war, wobei der gestauchte und komprimierte Knorpel in der Randzone an der Oberfläche entlang der superfizialen Schicht Knorpelzell-Degenerationen bekundete.

Das Empfängerbett zeigte vereinzelt Clusterformationen mit beginnender Zellarmut, deren Vitalität weiter rückläufig war und teilweise gar unter die Grenze von 10% sank. Die Toluidin-Blau O-Färbung widerspiegelte eine mittel- bis hochgradige Reduktion der Proteoglykansynthese. Der subchondrale Knochen zusammen mit dem mineralisierten Knorpel war weiterhin massiven Umbauvorgängen unterworfen, die angrenzende Tidemark mehrheitlich von Blutgefässen durchbrochen.

Trotzdem durften die Knorpel-Knorpel-Übergänge der beiden Proben als „sehr gut bis exzellent“ eingestuft werden (Abb.28/1+2).

Eindeutig das schlechteste Resultat lieferte 2908 (24Wo; (Abb.25/2908)). Dieses war, wie bereits erwähnt, zu weit lateral platziert worden und in den angrenzenden Faserknorpelbereich der dort inserierenden Bandstrukturen geraten. Eine starke Osteoklastenpräsenz in den Trabekeln

gaben erste Hinweise auf massive Knochenabbau und Umbauvorgänge im Zylinder. Die Markhöhlen unter dem Transplantat waren erweitert und schienen teilweise eingebrochen. Obwohl weder eine zentrale Nekrose noch Knochenmarködeme beobachtet werden konnten, gaben die vorliegenden Befunde Anlass zur Annahme, dass der Zylinder sich im Empfängerbett nicht hatte integrieren können, abgesunken war und vom umliegenden Knochen aufgrund einer wahrscheinlich unzureichenden Gewebekompatibilität und Zylinderstabilität teilweise resorbiert worden war.

Clusters waren zu jeder Zeit in jedem Präparat präsent, wenn auch in stark variierender Anzahl und regellos erscheinende Knorpelzonen-Präferenz:

**Tabelle 7: Clusterformation; Empfängerbett (Host) und Transplantat (Graft)**

Schaf-Nummer	Host sp	Host m*	Host st	Graft sp	Graft m	Graft st
2901 (8Wo)	0	0	6	0	0	0
2902 (8Wo)	6	0	5	0	0	0
2903 (8Wo)	0	0	0	28	0	12
2904 (8Wo)	0	-	1	0	0	1
2905 (24Wo)	0	-	3	0	0	0
2906 (24Wo)	0	30	0	45	36	11
2907 (24Wo)	4	0	10	7	4	0
2908 (24Wo)	0	0	-	0	5	5

Auffallend ist, dass die Stellen mit stumpfem Winkel „Host st“ und „Graft st“ häufiger von Clusterformationen betroffen waren als die anderen Lokalisationen. 2908 war deutlich zu weit lateral im Übergangsbereich zum Faserknorpel platziert worden, weswegen bei diesem „Host st“ nicht ausgewertet werden konnte.

#### 4.3.4.2 Spenderstelle (Entnahmezone)

Alleine eine einzige Spenderstelle (Abb.26/2907) zeigte minimal befriedigende Ergebnisse im Bezug auf die osteochondrale Heilung. Beim Tier 2907 hatte sich an der Lokalisation, an welcher der Zylinder entnommen worden war, ein neuer knöcherner Grund mit dem dazugehörigen subchondralen Knochen organisiert und füllte die Entnahmezone grösstenteils aus. An der Stelle, an der sich der darüber liegende alte Knorpel befunden hatte, war ein fester, straffes Bindegewebe enthaltender, Pfropf eingewachsen, an dessen Grenzübergängen zum alten Muttergewebe in der Hauptsache Faserknorpel und wenig hyaliner Knorpel ermittelt werden konnten.

Bei allen anderen Spenderstellen kam es zum Einbrechen der ungestützten Wände gleich der einer Sandmulde (Abb.26/2904). Die daraus resultierende Dynamik löste eine „Matrix-flow“ des Knorpelgewebes in den Randzonen an der Oberfläche aus mit einer zum Zentrum gerichteten resultierenden Flussdynamik im darunter liegenden mineralisierten Knochen (Abb.26/2906). Dies hatte zur Folge, dass die Oberfläche des freiliegenden Kraters mit minderwertigem Bindegewebe (Fibrinpfropf) bedeckt von Pannus (Abb.27/1+2), ausgehend vom geschädigten Muttergewebe, überbrückt werden konnte<sup>121</sup>. Die darunter zurückbleibende, freie Markhöhle formierte sich, bedingt durch eine starke Resorption der knöchernen Randzonen, vergesellschaftet mit einer prägnanten Osteoklastentätigkeit in den Trabekeln, zu einer sich ausdehnenden, zystischen, mit univakuolärem Fettgewebe gefüllten Kaverne<sup>215,216</sup>. Die Wände dieser Kaverne zeigten vor allem im Bereich der dem Gelenkspalt zugewandten Seite nach 24 Wochen, im Vergleich zur Beobachtungsdauer von 8 Wochen, eine gut sichtbare Sklerosierung, wohingegen die tiefer liegenden Randbereiche nur wenig sklerosiert waren. Das Regenerationsgewebe der Defektzone, welches in stark variierenden Mengen an den gemessenen Lokalisationen vertreten war, präsentierte sich zugleich in einer unerwarteten Vielfalt und Heterogenität (Abb.27). Folgende Tendenzen waren dabei zu erkennen. Wie bereits beschrieben war der Defekt meistens bedeckt von Pannus (Abb.27/1+2), darunter hatte sich ein Fibrinpfropf gebildet, der in der Hauptsache aus Granulationsgewebe (Abb.27/5) bestand, welches sich vor allem an den oberflächlichen Randzonen mit zunehmender Beobachtungszeit immer mehr zu organisieren schien, weshalb in den 24-Wochenpräparaten verstärkt straffes Bindegewebe (Abb.27/7), mit dazwischen vereinzelt Einlagerungen von lockerem Bindegewebe (Abb.27/8), und Fettgewebe ausgemacht werden konnte. Unter diesem sich organisierenden Bindegewebspfropf hatte sich eine mehr oder weniger grosse, meist mit univakuolären Fettröpfchen gefüllte Höhle gebildet. Dieses Fettgewebe formierte sich manchmal zu einzelnen Inseln, welche durch ein teilweise ausgedehntes lockeres, faserarmes Bindegewebe miteinander verbunden blieben (Abb.27/6). In

diesem Netzwerk aus lockerem Bindegewebe konnten Fremdkörperriesenzellen, Makrophagen und andere Zellen wie Erythrozyten, Lymphozyten, Plasmazellen etc. angetroffen werden (Abb.29/2-4); in deutlich geringerer Zahl konnten diese Zellen auch im Granulationsgewebe (Abb.27/5) gefunden werden. Starke Knochenumbau- und Mineralisationsvorgänge konnten besonders in den höher gelegenen Randzonen festgestellt werden. Der Knochen war an diesen Stellen stark verdichtet und wies eine starke Präsenz von Osteoid produzierenden Osteoblasten auf. Mit zunehmender Tiefe schwächte sich jedoch das Geschehen zunehmend ab. Die teilweise ausgedehnten Felder von zellreichem nicht-mineralisiertem Knochen (Abb.27/9) an den der Oberfläche nahe gelegenen Randzonen waren entlang der knöchernen Wände bis zur Basis immer weniger deutlich zu verfolgen. Nur im Bereich der Basis konnten wieder vermehrt Osteoidauflagerungen entlang der Trabekel beobachtet werden. Eine deutliche Präsenz von Osteoklasten wies aber zugleich auf das Vorliegen einer einhergehenden starken Knochenresorption hin. Hauptsächlich in den oberen Bereichen der Defektzone dehnten sich enchondrale Ossifikationszentren (Abb.27/10) entlang der neu entstandenen Knochen trabekel aus. Die Umbauvorgänge und die Mineralisationen im subchondralen Knochen wie auch im kalzifizierten Knorpel verstärkten sich drastisch je näher die Lokalisationen dem Spenderloch kamen. Am Loch war das intensive Remodelling teilweise von Granulationsgewebe (Abb.27/9) durchsetzt, was auf ein Zeichen der Regenerationsüberforderung hindeutete. Die Umbauvorgänge am subchondralen Knochen blieben auch nach 24 Wochen stark präsent, das Mineralisationsgeschehen mit den teilweise unüblichen/abnormalen Lokalisationen schienen sich nach 24 Wochen jedoch etwas beruhigt zu haben. Der subchondrale Knochen war einer Ziehharmonika gleich in die Länge gezerrt und von Blutgefäßen durchsetzt. Die Tidemark (Abb.27/1) konnte bis beinahe an den Rand der Läsion verfolgt werden, kurz vor Erreichen der Läsion verbreiterte sie sich jedoch massiv und löste sich in Richtung des Defekts zusehends auf. In vereinzelten Fällen hatten sich knöcherne Gerüstspangen im oberen Drittel des Defekts gebildet, die im Begriff schienen, den Krater mit der Zeit zu überbrücken. Hyaliner Knorpel konnte kaum entdeckt werden. Ein einziges Präparat 2907 wies Felder (Abb.27/1) von hyalinem Knorpel auf, welcher sich am Übergang zum zurückgelassenen Spenderbett gebildet hatte und dessen Wachstum sich entlang der knöchernen Spange in Richtung Zentrum fortzusetzen schien. Ein winziger einzelner hyaliner Knorpelherd (<10%) wurde gar im Zentrum des Defektes entdeckt. Beim Regenerationsgewebe des Knorpels handelte es sich in den meisten Fällen jedoch um faserartigen Knorpel (Abb.27/4), seltener um Faserknorpel (Abb.27/3) und nur vereinzelt um hyalinartigen Knorpel (Abb.27/2). Nach 24 Wochen konnte dann häufiger auch Faserknorpel, welcher die Randzonen auskleidete und vergesellschaftet war mit den enchondralen

Ossifikationszentren (Abb.27/10) beobachtet werden. Entlang dieser Randgebiete formierte sich aber auch gehäuft straffes, faserreiches Bindegewebe (Abb.27/7).

Die histologischen Ergebnisse verdeutlichten klar eine Verschlechterung der Integrität des Knorpels und Verlust der extrazellulären Knorpelmatrix (Abb.29/1), je näher deren Lokalisationen der Entnahmestelle gelegen waren.

Wie zuvor schon bei der Patella beschrieben, zeigten die Befunde auch hier, wenn auch weniger deutlich, eine Tendenz zur Regeneration nach 24 Wochen. Die Befunde der einander spiegelbildlich gegenüberliegenden Lokalisationen (hoch „h“ versus tief „t“) zeigten eine vergleichbare Übereinstimmung der Knorpelregeneration/–degeneration nach 8 und 24 Wochen. Eine starke Präsenz an Clusterformationen (Abb.29/1) liess sich im Besonderen am Oberflächenübergang der Ränder (r) des Spenderbettes (Host) zum zurückgebliebenen Loch feststellen, wobei die höher (h) gelegene Stelle immer stärker davon betroffen war als die tiefer (t) gelegene („Host hr“ > „Host tr“).

#### **Von 18 Knorpel-Knorpel-Übergängen „Interface“ erhielten**

- **Acht Grad 3 = ungenügend**  
Interface vorwiegend aus Bindegewebe oder nicht-mineralisiertem Knochen
- **Sechs Grad 2 = genügend**  
Interface vorwiegend aus faserartigem Knorpel
- **Einer Grad 1 = gut**  
Interface aus Faserknorpel und hyalinartigem Knorpel (Abb.27/2)
- **Zwei Grad 0 = sehr gut**  
Interface aus hyalinem und hyalinartigem Knorpel (Abb.27/1)

Dabei konnte ein Übergang wegen herstellungsbedingter, mehrfacher Knorpelüberlappungen nicht in die Beurteilung miteinbezogen werden.

#### **4.3.4.3 Patella**

Mit Ausnahme der Patella von 2903 wiesen die restlichen Patellen bereits von blossem Auge sichtbare Veränderungen in ihrer Oberflächenstruktur der Knorpelgleitflächen im Sinne von „Knorpelfibrillationen“ (Abb.7/4) und/oder „kissing lesions“ (Abb.7/1) auf.

Histologisch bot die Patella ein mehrheitlich einheitliches Bild. Besonders nennenswert scheint hier zu sein, dass die mittlere Region der Patella verglichen mit den beiden Lokalisationen am Rande (prox./dist.) nach einer Beobachtungsdauer von 8 Wochen generell eine höhere Knorpeldepression aufwies. Infolge einer guten Regeneration liessen sich diese Befunde an den 24-Wochenpräparaten nicht mehr nachvollziehen. Im Hinblick dessen konnte bei allen untersuchten Lokalisationen eine Tendenz einer progressiven Knorpelheilung festgestellt werden.

Der subchondrale Knochen und der darüber liegende kalzifizierte Knorpel unterlagen nur mässig starken Umbauvorgängen und zeigten nach 24 Wochen gar eine rückläufige Tendenz. Die Tidemark war in den meisten Fällen intakt, selten verdoppelt und nur in Ausnahmefällen von Blutgefässen durchbrochen.

Clusters waren nur in den 8-Wocheproben präsent, nicht mehr jedoch in denjenigen nach 24 Wochen.



## 4.4 Mikroskopische Resultate

### 4.4.1 Semi-quantitative statistische Resultate der Dünnschnitte nach Mankin (modifiziert)

Die Auswertung nach Mankin (modifiziert; (Tab.5)) erlaubte den Zustand des hyalinen Knorpels und des darunter liegenden subchondralen Knochens nach 8 Wochen beziehungsweise nach 24 Wochen genauer zu analysieren und statistisch zu erfassen.

Tiefere Mittelwerte und Standardabweichungen widerspiegeln laut dem modifizierten Mankin-Scoresystem einen besseren Knorpelzustand als diejenigen mit höherer Wertung.

Die signifikanten Abweichungen ( $p < 0.05$ ) im „Levene's Test“ sind den im Anhang beigefügten Tabellen (Tab.8-10) zu entnehmen und werden hier nicht genauer beschrieben.

Um eine klare und zugleich einfache Gesamtübersicht der miteinander korrelierenden Daten zu ermöglichen, wurde bei den Tabellen mit den „Pearson Korrelationen“ auf die Auflistung aller ermittelten Zahlendaten vollständig verzichtet. Anstelle deren wurden verschiedene Farben (siehe Anhang) eingesetzt, die grafisch die Ergebnisse effizient lokalisieren liessen und so auch die Gewichtung und Ballung der umfangreichen Daten zufriedenstellend verdeutlichen konnten. Im Anschluss werden die erhaltenen Grafiken der „Pearson Korrelation“ wiederholt beschrieben (vergleiche dazu Tab.12-14).

#### 4.4.1.1 Korrelation osteochondraler Zylinder und Empfängerbett

Mit Ausnahme von I mit III, bei denen zwei von vier Messungen negativ miteinander korrelierten, korrelierten die Daten von I-III einheitlich positiv. Eine starke Häufung positiv korrelierender Daten ergab sich bei IIb mit IIa und III mit III. In negativer Korrelation zu einander standen die Messungen von I mit III; III mit IV; II/IV mit V und V mit VI. Keine Korrelationen ergaben die gemessenen Werte von I mit V/VI; IIa mit V; III mit V und IV mit VI (Tab.12).

#### 4.4.1.2 Korrelation Spenderstelle (Entnahmezone)

Die gemessenen Daten korrelierten gleichmässig gestreut fast nur positiv miteinander. Es muss hier hervorgehoben werden, dass eine bestimmte Lokalisation „Host tm“ I-III mit „Donor t“ VI durchwegs negativ korrelierte. Einzige weitere negativ zueinander korrelierende Werte liessen sich nur noch bei IIa mit IIb und IIa mit VI feststellen. Zu keinen Korrelationen mit Ausnahme des Einzeltotals kam es bei IIa mit IIa; IV mit IIb/IV und III mit V. Gleichfalls nicht korrelierend waren I/IIa mit V und IV mit V (Tab.13).

#### **4.4.1.3 Korrelation Patella**

Die erhobenen Daten der Mankin-Auswertung korrelierten trotz der verschiedenen Stellen rein positiv, in keinem der Fälle kam es zu negativen Korrelationen. Die miteinander in Korrelation stehenden Werte verteilten sich über alle Lokalisationen mehrheitlich gleichmässig. Mit Ausnahme von I mit I ergaben die andern Einzeltotals keine Korrelationen. Gleichfalls nicht korrelierend waren IIa/IIb/III mit IV und IV mit V/VI und VI mit VI (Tab.14).

#### **4.4.2 Semi-quantitative statistische Resultate der Dünnschnitte der Geweberegeneration**

Tiefere Mittelwerte und Standardabweichungen der evaluierten Lokalisationen (siehe Messlokalisationen: Abb.5) widerspiegeln ein mengenmässig geringeres Vorhandensein des ermittelten Regenerationsgewebes (siehe 3.10.3.1/3.10.3.2).

Die signifikanten Abweichungen ( $p < 0.05$ ) sind den beigefügten Tabellen im Anhang „Levene’s Test“ (Tab.11) zu entnehmen und werden hier nicht genauer beschrieben.

Für die tabellarischen Grafiken der „Pearson Korrelation“ (Tab.15-17) gilt derselbe zuvor bereits erwähnte Farbschlüssel der im Anhang vorzufinden ist. Im Anschluss werden die erhaltenen Daten dieser Korrelationen noch einmal festgehalten.

##### **4.4.2.1 Korrelation Spenderstelle (Entnahmezone)**

Grob zusammengefasst waren folgende Tendenzen der Geweberegeneration (vergleiche 3.10.3.1) zu erkennen. Die Gegenüberstellung der evaluierten Daten von I-V mit I-V ergab, bis auf einen stark negativ korrelierenden Ausreisser, positive bis stark positive Korrelationen. Die Werte von VI-X mit X korrelierten vorzugsweise gemischt positiv und negativ. Die Messungen von I-IV in Relation zu VI und V in Relation zu VI/VII/IX korrelierten in der Hauptsache negativ miteinander. Nur im Einzeltotal korrelierend war I mit VII. In keiner Korrelation zu einander standen I mit VIII, III mit VII-X und IV mit VII/VIII/X (Tab.15-17).

#### **Anmerkung zum Verständnis der aufgeführten Daten**

Die evaluierten Messlokalisationen können den Abschnitten 3.10.2.2 und 3.10.3.3 entnommen werden. In der Tabelle 5 (modifiziertes Mankin-Scoresystem) und im Abschnitt 3.10.3.1 (Geweberegeneration) sind die Schlüssel für die römischen Zahlen zu finden. Zudem helfen die Erläuterungen zur Statistik in den Abschnitten 3.10.4 und 5.3.3 in der Interpretation der Daten.

## 5 Diskussion

Die vorliegende Arbeit hatte folgende Zielsetzungen:

- Die experimentelle Überprüfung und Entwicklung der chirurgischen Operationstechnik der retrograden Implantation von gewinkelten osteochondralen Zylindern im Tibiaplateau beim Schaf als Tiermodell mit deren Etablierung in der retrograden Knorpelchirurgie der Orthopädie als primäres Ziel.
- Der Nachweis der Überlebensfähigkeit des transplantierten osteochondralen, gewinkelten Zylinders als auch dessen Osseointegration und Rekonstruktion der Knorpeloberfläche.
- Die Untersuchung des Langzeitverhaltens der autogenen Spenderstelle und deren Regenerationsgewebebildung als auch die daraus resultierenden degenerativen, osteochondralen Veränderungen der miteinander kommunizierenden Kniescheibengleitlager unter Belastung.

In den folgenden Abschnitten werden die erzielten Ergebnisse am Tiermodell Schaf als Vorläufermodell der Humanchirurgie diskutiert sowie die möglichen spezies-spezifischen Befunde des Schafes im Vergleich zum Menschen erörtert.

## 5.1 *Oscartran* im Tierversuch

In der Studie wurden adulte, weibliche WAS-Schafe verwendet, deren Mindestalter zwei Jahre betrug. Die juvenilen osteochondralen Umbauvorgänge als auch deren Wachstum sind erst nach einer zwei Jahre dauernden Prä maturphase des Skelettstoffwechsels bei dieser Spezies vollständig abgeschlossen. Erst dann sind alle Anforderungen, die an das Testmodell Schaf als phylogenetisch hochstehendes Tier gestellt werden, erfüllt. Die Beobachtungsintervalle von 8 Wochen versus 24 Wochen wurden aus erfolgreichen und bereits etablierten osteochondralen Zylindertransplantatstudien<sup>125,130,153</sup> übernommen, die belegen konnten, dass in diesen beiden Zeiträumen die wesentlichen Vorgänge am Transplantat und den daran beteiligten osteochondralen Strukturen erfasst werden.

Bis auf die im Kapitel „4 Resultate“ genannten kleinen Vorkommnisse konnte sich *Oscartran* im Tierversuch, trotz anatomisch erschwerten Bedingungen beim Schaf, behaupten. Am Knie der Testspezies Schaf herrschen ungleich andere anatomische und mechanische Grössenverhältnisse. Die Entwicklung und der Bau von *Oscartran* als auch die gleichnamige Operations-Technik orientierten sich primär am menschlichen Kniegelenk. Das Kniegelenk beim Menschen, dessen anatomische als auch mechanisch-physiologische Verhältnisse im Gegensatz zu der des kleinen Wiederkäuers von der Wissenschaft beinahe unerschöpflich erforscht und beschrieben wurde, bietet dem Chirurgen obendrein, aufgrund der grösseren skelettalen Proportionen, mehr Raum und damit eine ausreichende Gelenkeinsicht und umfangreichen Agitationsradius.

Die unzulänglichen Raumverhältnisse beim Schaf zwangen die Chirurgen operative Massnahmen zu ergreifen, die bei der Humanchirurgie selten notwendig sein werden. Eine übliche, mehrheitlich gestreckte Haltung wie sie dort gebräuchlich ist, erwies sich aufgrund der Enge und des das Kniegelenk zusätzlich in Aussenrotation fixierenden Bandapparates als nicht durchführbar. Eine grosszügige Schnittführung war auch bei idealer Lagerung beim ovinen Kniegelenk stets zwingend. Der M. extensor digitorum longus mit seinem zweigelenkigen Verlauf, der beim Schaf durch das Kniegelenk zieht, behinderte zusätzlich die Manipulationsfreiheit am Gelenk.

Wie bereits bei der Ziege<sup>23</sup> bekannt und beschrieben, erwies sich das ovine mediale parapatellare Retinaculum patellae ähnlich fragil. Die physiologische Gleitmechanik der Patella konnte aus Gründen der unmöglich zu nähernden Struktur, der beim Eingriff zerstörten Integrität des Ligamentes, nicht wieder hergestellt werden, weshalb die daraus resultierende Subluxation der Patella eine zwangsläufige degenerative Veränderung der Gleitflächen der Patella und der

Trochlea ossis femoris mit einhergehenden „kissing lesions“ und Knorpelfibrillationen begünstigte und als Spätfolge eine Osteochondrose beider femoralen Rollkämme nach sich zog. Damit der Zielbügel des Defektzonengerätes, der ein Abheben des Knorpeluntergrundes und zugleich eine Traumatisierung an der Gelenkfläche des distalen Femurs infolge der Tunnelbohrung verhindern sollte, in Position gebracht werden konnte, musste der laterale Meniskus von den ihn fixierenden kranialen Bandstrukturen (Lig. transversum genus und Lig. tibiale craniale menisci lat.) gelöst werden; eine Massnahme, die beim Menschen durch die grosszügigeren Platzverhältnisse bestimmt nicht notwendig sein wird. Der Adaptationsversuch des durchtrennten Bandes war gescheitert und führte mit der Resorption des verwendeten Fadens zunehmend zur Instabilität des lateralen Meniskus und schlussendlich des gesamten Gelenks, was das bereits in Gang befindliche Entzündungsgeschehen noch weiter unterstützte und forcierte. Dies scheint einer der Gründe zu sein, warum die Tiere auch am Schluss der Beobachtungsphasen nie ganz ohne Lahmheit waren und bei der Gruppe II sogar wieder in Progression zu sein schien. Eine weitere Lahmheitsursache könnten ähnliche Schmerzen wie das in der Humanmedizin beschriebene parapatellare Schmerzsyndrom<sup>121,163</sup> und der dorsale Knieschmerz<sup>218</sup> sein, die wahrscheinlich in engem Zusammenhang stehen mit der an der Spenderstelle beobachteten Morbidität.

## 5.2 Probenaufbereitung und -auswertung

Die Transplantate wie die Spenderstellen wurden mit einem sie umgebenden Rand von circa 2mm aus der Tibia und dem Femur mit Hilfe einer Bandsäge herausgearbeitet. Leider führte ein Abrutschen an der Bandsäge zum Teilverlust jeweils einer Seite von zwei Spenderstellen (Abb.26/2906+2907) und beschränkte die Auswertung auf die noch erhaltenen Gebiete in dem betroffenen Bereich. Bei zwei (Abb.26/2903+2906) der neun Spenderstellen wurde versehentlich deren Grund abgeschnitten, weshalb bei diesen Präparaten die Basis nicht in die Auswertung mit einbezogen werden konnte.

Die Histologie ist in unserem Labor eine standardisierte Methode und bereitet bei deren Aufbereitung kaum Probleme.

Je grösser jedoch eine zu schneidende Fläche ist, desto stärker werden die beim Schneidvorgang wirkenden Scherkräfte. War das kritische Flächenmass des Präparates erreicht, führte dies häufig zum Zerreißen des in der Fertigung befindlichen hauchdünnen Schnittes. Die Dickschnitte bereiteten diesbezüglich keine Probleme, wohl aber die Dünnschnitte der grossen Patellen. Bei diesen musste die Gleitfläche der Patella deshalb oftmals zusammen mit

einem Teil des knöchernen Grundes zuerst aus der Probe herausgeschnitten und noch einmal neu eingebettet werden, bevor die Dünnschnitte gefertigt werden konnten. Konsequenz war, dass die Knorpelflächen an den maximalen Enden gelegenen Stellen nicht in die Auswertung miteinbezogen wurden, da diese ausserhalb der kritischen Grösse gelegen waren und so zu Gunsten eines kleineren, dafür unbeschadeten Dünnschnittes zu Opfer fielen.

Vier Tunnelbohrungen (2903-5; 2907) waren zu weit lateral platziert worden und in das Einzugsgebiet der am Faserknorpel ansetzenden Bänder geraten und konnten in der Evaluation für hyalinen Knorpel nach Mankin nur teilweise berücksichtigt werden. Gleichem Schicksal erlag auch eine der Spenderstellen (2902-II).

## 5.3 Ergebnisse

### 5.3.1 Schlachtfunde

Wie bereits zuvor erwähnt, war das ovine mediale parapatellare Retinaculum vergleichbar mit dem der Ziege<sup>23</sup>. Gleichfalls als hauchdünn erwies sich das mediale Kniescheibenseitenband (Lig. parapatellare mediale oder Lig. femoropatellare mediale). Beide Strukturen waren infolge ihrer nicht wieder adaptierbaren Fragilität atrophisch degeneriert und beeinträchtigten die einst durch sie fixierte und geführte Patella in ihrem physiologischen Gleiten über die Trochlea ossis femoris hinweg. Die gestörte Biomechanik gipfelte in einer Subluxation der Patella, welche Knorpelveränderungen im Sinne von „kissing lesions“ auf der Patella hervorrief und Knorpelfibrillationen der miteinander kommunizierenden patellofemoralen Knorpeloberflächen, mit einhergehender Osteochondrose beider femoralen Rollkämme, nach sich zogen. Diese Veränderungen wurden zusätzlich begünstigt durch die geschädigte Knorpel-Knochen-Integrität an der Spenderstelle. Der Teufelskreis der Arthropathie verschärfte sich noch durch die nicht wieder angewachsenen Bänder Lig. transversum genus und Lig. tibiale craniale menisci lat., die den lateralen Meniskus nach kranial in seiner Lage einst fixiert hatten. Da der Halt des lateralen Meniskus nach vorne durch diese Bandstrukturen nicht mehr gewährleistet war, resultierte eine Kniegelenkinstabilität in kranio-lateraler Richtung, welche zusammen mit den zuvor genannten Pathologien in einer patellofemoralen und tibiokondylären Chondrosis vergesellschaftet mit einer beginnenden generalisierten Gonarthrose mündete.

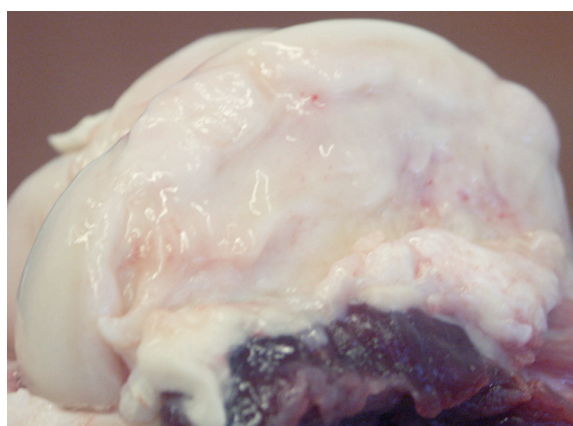
# Abbildung 7: Ursachen und Folgen der patellofemoralen und tibiokondylären Chondrosis



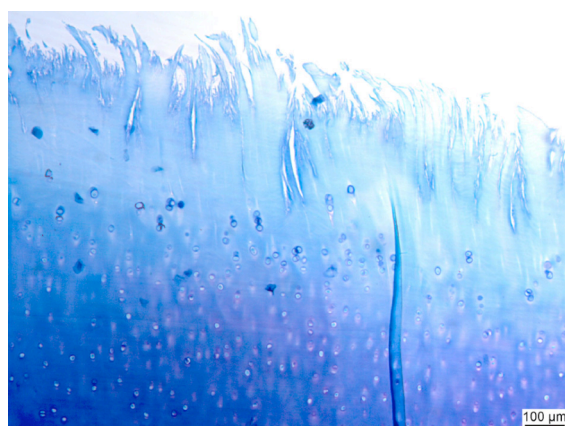
1.) „Kissing lesion“ als Folge der Defektzone der Spenderstelle und der Subluxation der Patella, welche hervorgerufen wurde durch die geschädigte Integrität des parapatellaren Retinaculum patellae.



2.) Nicht wieder angewachsener lat. Meniskus (re), welcher den Circulus vitiosus der resultierenden Gelenkpathologie aufgrund der veränderten Biomechanik zusätzlich begünstigte.



3.) Osteophytenbildung an den Femurrollkämmen (lat. < med.) primär durch die Patellasubluxation und die Defektzone der Spenderstelle hervorgerufen, sekundär bedingt durch die Gelenkinstabilität.



4.) Knorpelfibrillationen, als Zeichen einer vorliegenden Präarthrose, auf den miteinander kommunizierenden patellofemoralen und tibiokondylären Gleitflächen.

### 5.3.2 Radiologische Untersuchung

Die osteochondralen Zylinder wurden unter Anwendung der Press-fit-Technik in die Defektzone implantiert, wobei das Transplantat einen geringgradig höheren Durchmesser aufwies. Der mechanisch induzierte osteochondrale Kompressionsdruck garantierte, dass das Transplantat mit einer hohen Primärstabilität im Defektbezirk verankert werden konnte. Da die Röntgendichte direkt korreliert mit dem Vorkommen an kalzifiziertem Knochengewebe, konnte gezeigt werden, dass die Kompressionskraft durch die Press-fit-Verankerung nach einer Beobachtungsphase von 8 Wochen (Abb.6/1) noch immer in Kraft war, nicht jedoch nach 24 Wochen (Abb.6/2). Dort hatte sich die Knochendichte des Transplantates der Umgebung infolge des ständigen Knochenumbaus angepasst, demzufolge im Röntgenbild eine homologe Knochendichte zu beobachten war. Diese Erkenntnis rechtfertigt die Schlussfolgerung, dass sich die osteochondralen Zylindertransplantate, mit Ausnahme von 2908 nach 24 Wochen ausreichend im Transplantatlager integriert haben mussten, denn bei keinem dieser sieben Zylinder konnte ein Absinken oder gar Herauslösen aus dem Empfängerbett registriert werden. Trotzdem sind alleine aufgrund der radiologischen Befunde keine ausreichenden Vorhersagen hinsichtlich der Heilungstendenz möglich, weil die gebildeten Regenerationsgewebe oftmals nur ungenügend eingeschätzt werden können und die Sensitivität des Röntgenstrahlverfahrens die in Anbildung befindlichen sekundären zystischen Kavernen aufzudecken, sich als zu gering erwiesen hat<sup>236-238</sup>.



### 5.3.3 Statistik

Aus ethischen, tierschutzrelevanten und wirtschaftlichen Überlegungen wurde mit der für eine Statistik noch zulässigen Mindestanzahl von acht Versuchstieren zu Lasten einer zu geringen statistischen Normalverteilung gearbeitet.

Die unerwartet hohe Variabilität der untersuchten Proben ist verantwortlich dafür, dass bereits einzelne Befunde an einem Präparat signifikante Änderungen bewirken konnten, es zu unbeabsichtigt konstanten Variablen kam und so die statistische Auswertung teilweise abschwächte, verfälschte oder gar verunmöglichte, weshalb auf die spezifischen statistischen Resultate in der folgenden Diskussion nicht immer eingegangen werden kann, jedoch trotzdem versucht wird, deren Tendenzen festzuhalten und genauer zu verifizieren.

Die Erklärung wie konstante Variablen zustande kommen konnten, begründet sich auf folgenden zwei Tatsachen: Einerseits war die Gradeinteilung der Mankin-Auswertung bei den Beurteilungen der Tidemark und der Mineralisation zu grob, andererseits ergaben die Befunde an den gemessenen Lokalisationen häufig gleiche Werte wie 3 = starkes Remodelling in der Mankin-Auswertung oder 0 = 0%-Gewebeanteil in der Beurteilung der Spenderstellenregeneration etc., was sich in der Statistik infolge einer zu geringen Normalverteilung als nicht auswertbare Daten äusserte.

Erschwert waren die Auswertungen bei den Tieren (2903-5, 2907), deren Tunnel aus Gründen eines schwierigeren Zugangs weit lateral plaziert werden mussten und teilweise in das Einzugsgebiet der dort am Faserknorpel ansetzenden Bandstrukturen geraten waren und vereinzelt nicht mittels dem von Mankin entwickelten Scoresystem für hyalinen Knorpel ausgewertet werden konnten. Gleichem Schicksal erlag auch eine der Spenderstellen (2902-II).

Die gewählte Minimalzahl der Versuchstiere erwies sich trotzdem als sinnvolle und gute Wahl. Eine grössere Anzahl hätte sicherlich die Aussagekraft der Statistik verbessert, das Endresultat hätte das Opfern von mehr Tieren nicht verändern können. Die acht Schafe hatten vollständig gereicht, die an den Versuch gestellten Fragen deutlich zu beantworten.

Die gesammelten Erfahrungen erlauben die notwendigen Modifikationen am Versuch vorzunehmen, womit gute Voraussetzungen für ein Gelingen des Folgeprojekts geschaffen sind.

### 5.3.4 Autogene retrograde osteochondrale Zylindertransplantation

Die makroskopischen Untersuchungen am osteochondralen Zylinder und dem Empfängerbett (Abb.25) lieferten keine Hinweise auf eine mangelhafte Biokompatibilität des Transplantates respektive der Transplantationstechnik. Knochenmarködeme<sup>169</sup>, zentrale Nekrosen<sup>167,168</sup>, bindegewebige Wucherungen sowie entzündliche Hyperämien und resorptive Vorgänge in der subchondralen Knochenplatte<sup>106,144,161,169</sup> wie sie in der Literatur oftmals beschrieben werden, hätten erste Hinweise auf vorliegende Komplikationen gegeben. Die Zylinderintegrität wie auch deren Winkelung war bei sechs Transplantaten gut bis sehr gut. Nur gerade ein Zylinder (2908) hatte die Note 3 (ungenügend) erhalten. Die mangelnde Integrität und Winkelung dieses Zylinders ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass er zu weit lateral im Bereiche der ansetzenden Bänder platziert worden war und stärkeren Zug- und Druckkräften standhalten musste, welche eine Osseointegration infolge der resultierenden mechanischen Bewegung zugleich erschwerten. Ein Absinken dieses instabilen Zylinders wurde höchstwahrscheinlich dadurch begünstigt, dass synoviale Flüssigkeit entlang der osteochondralen Grenzfläche in die Tiefe sickern konnte und an der Basis des Transplantates zu Knochenresorptionen geführt haben muss<sup>153</sup>.

Die richtige Platzierung und Gewebeintegration war bei zwei (2904, 2905) der insgesamt acht transplantierten Zylinder gelungen. Die chondrale Randzone bei 2905 war versehentlich beim Implantationsvorgang gestaucht worden und hatte zum Absterben von Knorpelzellen in der superfizialen Zone, wie dies auch in der Literatur beschrieben wird<sup>190,191</sup>, geführt. Der subchondrale Anteil dieses Zylinders war infolge der bei der Aufprallinsertion resultierenden Scher- und Torsionskräfte abgerissen und hatte sich unter den benachbarten „reifen“ Knochen geschoben.

Aufgrund der gewinkelten Press-fit-Transplantationstechnik, welche vermutlich das Eindringen von Synovia in die Spalten der osteochondralen Grenzen erschwerte, hatte sich nur gerade bei einem Transplantat eine deutliche Zyste angebildet. Wegen der Fehlplatzierungen und einer teilweise unbefriedigenden Randzonenintegration, deren Kluften stets bindegewebig ausgekleidet worden waren, bleibt jedoch ungewiss, ob sich nicht mit einer längeren Beobachtungsdauer von zum Beispiel einem Jahr noch weitere Zysten formiert hätten<sup>199</sup>.

Die Erklärung der fehlplatzierten Transplantate ist in der elastischen Natur des hyalinen Knorpels und der Materialflexibilität des dünnen Zielbügels sowie dessen Befestigungstechnik zu suchen, aufgrund deren der Knorpel befähigt war, sich dem Schneidvorgang der Tibiakopffrüse zu entziehen und unbehelligt bleiben konnte.

Die mikroskopische Betrachtung und Beurteilung des hyalinen Knorpels ergab ein erstaunlich langes und gutes Überleben aller transplantierten Zylinder. Eine besondere Aufmerksamkeit soll diesbezüglich den Transplantaten gewidmet werden, welche nicht wie vorgesehen plan bis zur Oberfläche vorgeschoben werden konnten und ungewollt unter dem bestehenden, nicht entfernten Gelenkknorpel platziert wurden. Beim Vergleichen der Lokalisationen „Host m\*“ mit „Graft m“ fiel sofort auf, dass der transplantierte Knorpel sich auch nach einer maximalen Beobachtungsdauer von 24 Wochen in den befundeten Kriterien meistens um einen halben Mankin-Grad besser präsentierte als der darüber liegende, nicht entfernte Knorpel (Abb. 28/3). Der zurückgebliebene Knorpel war wohl von der ihn umspülenden und Nahrungsbestandteile liefernden synovialen Flüssigkeit versorgt, was vielleicht dazu geführt hat, dass sich die Zellvitalität nach 24 Wochen sogar signifikant („Host m\*“:  $p = 0.016$ ) verbessert hatte, jedoch fehlte ihm gänzlich der ihn ebenfalls mit lebensnotwendigen Stoffen versorgenden subchondrale Knochen. Gerade gegenteilig verhielt sich die Sachlage beim transplantierten Knorpel. Demzufolge liegt die Schlussfolgerung nahe, dass entgegen der Behauptungen in der Literatur<sup>171,175,179,181</sup>, zumindest in diesem Fall der subchondralen Verbindung eine wichtigere Rolle in der Nährstoffversorgung zugestanden werden darf als der synovialen<sup>172,173</sup>. Die genauere Betrachtung des erhobenen Datenmaterials bestätigte jedoch, dass die 24-Wochenpräparate zunehmend unter einer chondralen Mangelversorgung litten. Diese äusserte sich darin, dass sich die aktivierte Tidemark in Duplikation befand und vielerorts von Blutgefässen durchbrochen war und Chondrozyten aus den vaskularisierten Gebieten in die Radiärschicht einschleuste (Abb. 28/5+6). Dass die Chondrozyten mit der Makromolekülsynthese und somit mit der Matrixregeneration zunehmend überfordert waren, verdeutlichte sich in einem Rückgang der Zellvitalität und der Zellverteilung als auch in einem Anstieg der Clusterformationen. Die nach 24 Wochen verstärkte Metachromasie mag irreführend sein und deutet nicht unbedingt auf eine verbesserte Stoffwechsellage hin. Sie kann lediglich Endresultat der hochgradig aktivierten Knorpelzellen und Vorbote ihres baldigen Todes sein, bedingt durch die unzureichende Nährstoffversorgung, vergesellschaftet mit der Regenerationsüberforderung. Scherkräfte, die gehäuft an den Übergängen der Spenderstelle zum Empfängerbett auftreten, werden meistens verursacht durch eine mangelhafte Kongruenz des transplantierten Zylinders, welche sich in einer deutlichen Chondrozytenabnahme äussert<sup>192</sup>. Beim Vergleich von „Host st“ mit „Host sp“ und „Graft st“ mit „Graft sp“ fällt auf, dass die Lokalisationen im Bereich der stumpfen Winkel teilweise einen signifikant („Graft st“ Struktur:  $p = 0.010$ ; Zellverteilung:  $p = 0.010$ ), („Host st“ Zellvitalität:  $p = 0.027$ ) schlechteren Knorpelzustand auf-

weisen, welche das Resultat einer dort herrschenden grösseren physikalischen Stressbelastung sein könnte.

Die intensivierten Umbauvorgänge im subchondralen Knochen bekundeten bei der Hälfte der nach 24 Wochen geschlachteten Tiere eine Verdichtung des subchondralen Knochens (Abb.28/4), welche, so die Literatur, als ein progressiver Faktor, der eine OA begünstigt und fördert<sup>239</sup>, zu deuten ist. Durch die gestörten Mineralisation hatte die kalzifizierte Knorpelzone an Dicke eingebüsst und war oftmals von wuchernden und durchbrechenden Knochenzapfen aus der subchondralen Zone unterbrochen, was ebenfalls auf eine Verdichtung deren hinzu-deuten schien (Abb.28/4).

### 5.3.5 Spenderstelle (Entnahmezone)

Die Befunde an der Spenderstelle (Abb.26) verdeutlichen klar, dass in dem gegebenen Zeitraum die Hoffnung auf eine Reorganisation im Sinne einer osteochondralen Füllung ohne zufriedenstellendes Ergebnis geblieben war. Obwohl Knochen über Mechanismen verfügt, die es ihm ermöglichen, spontan zu heilen<sup>240</sup>, kam es zu keiner Verknöcherung der offen gelassenen Spenderstellen. Auch Schaf 2907 bot diesbezüglich kein vollumfänglich befriedigendes Ergebnis nach einer Beobachtungsdauer von einem halben Jahr. Das Ausmass des Schadens war offensichtlich so gravierend, dass die Grundlagen zu einer progressiven Heilung gänzlich entzogen worden waren, und es lediglich zu einem initialen Rettungsversuch der Behebung des Globalschadens gekommen war. Dieser, so schien es, war nur unvollständig in Gang gekommen und erweckte zugleich den Eindruck einer vorliegenden Stagnation, welche sich auf dem Vorliegen der vorwiegend mit Fettwebe gefüllten zystischen Kaverne begründet. Es kann davon ausgegangen werden, dass die substantiellen Veränderungen in der Struktur und der Mechanik der Defektzone deren natürliche osteochondrale Regeneration stark beeinträchtigten<sup>216</sup> wenn nicht gar verunmöglichten.

Die mancherorts ausgedehnten Hämosiderinfelder (Abb.29/3) waren Restzeugen starker Einblutungen in die Spenderstelle nach Zylinderentnahme. Die nur noch selten in den Markhöhlen anzutreffenden Entzündungs- und zur Phagozytose befähigten Zellen (Abb.29) wiesen darauf hin, dass das akute Entzündungsgeschehen abgeschlossen war und diesbezüglich nur noch die letzten Aufräumarbeiten, die noch vage an dieses erinnerten, im Gang waren.

Die sklerotische Verdichtung der knöchernen Wände lieferte keinen Beitrag zu einer späteren Füllung des Lochs, sondern diente lediglich dazu, diese am weiteren Einbrechen zu hindern und zu stabilisieren<sup>215,216</sup>. Allzu deutlich war sichtbar, dass es sich an Stelle einer knöchernen

Füllung um eine Abkapselung und Ausgrenzung des ursprünglichen Schadens handelte. Dazu kam, dass die osteoblastische Aktivität an der Basis den Schaden nicht eindämmen konnte und sich die Läsion infolge der Präsenz von Osteoklasten in die Tiefe auszudehnen schien<sup>216</sup>. Zu einer knöchernen Brückenbildung kam es nach 24 Wochen nur gerade an der Oberfläche, die obwohl sehr verdichtet, nicht sonderlich stabil schien.

Die Verschlechterung der Gelenkknorpelintegrität, je näher diese der Defektzone gelegen war, mag damit zusammenhängen, dass der subchondrale Untergrund infolge der noch ungestützten Wände instabil war und daraus eine die chondrale Heilung störende Flussdynamik gekoppelt an eine „Matrix flow“<sup>213</sup> in Richtung Defektzentrum resultierte. In der Literatur werden resultierende Stressbelastungen<sup>206,207</sup> an den Randzonen dafür verantwortlich gemacht, dass es zu Hebedefekten<sup>223</sup> in diesen Zonen kommt und der Knorpel sekundär degeneriert<sup>31</sup>. Eine weitere mögliche Ursache für die degenerativen Vorgänge im hyalinen Knorpel könnten die nach der Zylinderentnahme auftretenden Sickerblutungen sein, da Blut eine chondrozyde Wirkung<sup>184,185</sup> auf hyalinen Knorpel zugeschrieben wird. Dadurch, dass beide Faktoren nach einer Beobachtungszeit von 24 Wochen kaum mehr präsent waren, erklärt sich vielleicht die registrierte schwache Tendenz einer Regeneration nach dieser Zeit.

In Anbetracht der vorliegenden Resultate scheint das Potential des eigenen Regenerationsvermögens und die Integrität der subchondralen Knochenplatte einen entscheidenden Einfluss auf eine progressive Einheilung der Defektzone auszuüben. Diese widerspiegelt sich auch in der Gegenüberstellung von Präparat 2907 im Vergleich zu den anderen.

In der Literatur sind noch weitere Parameter beschrieben, die einen nicht geringen Einfluss auf eine Regeneration haben. So kann zum Beispiel ein tiefer osteochondraler Defekt bei einem Maximaldurchmesser von 3mm<sup>241</sup> komplett ausheilen. Die Lage der Defektzone ist eine weitere Grösse, die keinesfalls unterschätzt werden darf. So kann zum Beispiel der gleiche Defekt je nach Lage der gewählten Zone in der Trochlea ossis femoris mit einer knöchernen Füllung der Markhöhle und einer darüber liegenden Schicht aus Faserknorpel ausheilen<sup>221,222</sup> oder zystoid degenerieren. Um die Pathogenese tiefer osteochondraler Defekte genau zu verstehen, sind deshalb das Ausmass, die Form, die Tiefe und die Lokalisation der Läsion von entscheidender, strategischer Bedeutung<sup>216</sup>.

Eine weitere, die osteochondrale Heilung fördernde Massnahme wäre eine physiotherapeutische Betreuung und Begleitung der Patienten während der Rehabilitationsphase, welche aber infolge der Stressinduktion und Unkooperation bei Versuchstieren nur schwierig zu bewältigen ist und deshalb weiterhin der Humanmedizin vorbehalten bleibt.

Zum Schluss sollen hier noch einmal die folgenden Beobachtungen an der Spenderstelle kurz zusammengefasst werden. Nach einer Beobachtungszeit von 24 Wochen hatte sich das Gewebe im Gegensatz zu der nach einer Beobachtungszeit von 8 Wochen deutlich organisiert. Festzustellen war dies am Rückgang des Granulationsgewebes, vor allem in den oberflächlichen Zonen („m Oberfl.“:  $p = 0.036$ ), am lockeren faserarmen Bindegewebe und am nicht-mineralisierten Knochen. Knorpelähnliches Gewebe formierte sich an den Oberflächen und entlang eines sog. Fibrinpfropfes. Nach 24 Wochen wurde das Geschehen in der Hauptsache von Faserknorpel („Ø total“:  $p = 0.011$ ) beherrscht. An den Rändern waren die Faserknorpelbildungen vergesellschaftet mit straffem, faserreichem Bindegewebe („h Rand“:  $p = 0.000$  und „t Rand“:  $p = 0.006$ ); diesbezüglich konnte zeitgleich eine abnehmende Tendenz des lockeren, faserarmen Bindegewebes beobachtet werden („h Rand“:  $p = 0.010$  und „t Rand“:  $p = 0.008$ ). Mengenmässig wurde das Bild von einer starken Präsenz des univakuolären Fettgewebes nach 8 Wochen als auch nach 24 Wochen bestimmt, welches von den gebildeten Geweben gesamthaft den grössten Anteil und Anstieg verzeichnete und sich nach 24 Wochen besonders in Richtung Oberfläche („m Oberfl.“:  $p = 0.001$ ) aber auch in Richtung Basis ausdehnte. Der Anteil an mineralisiertem Knochen war bezüglich seiner Dichte zunehmend, nicht jedoch hinsichtlich seiner Fläche (Ausnahme: im Bereiche der knöchernen Brücken-/Spangenbildung, deren Randzonen in die Messungen des Zentrums fielen: „Zentrum“:  $p = 0.011$ ); dass die Verknöcherung zunehmend zu stagnieren schien, ist daran ersichtlich, dass der Anteil an nicht-mineralisiertem Knorpel signifikant am Rand („Rand t“:  $p = 0.007$ ), aber auch gesamthaft rückläufig war. Die signifikanten Knorpelzunahmen im Zentrum sind irreführend und verfälschen leider das Bild. Diese sind durch die doch sehr markanten Knorpelbildungen im „Fibrinpfropf“ von 2907, dessen Ränder in die Messungen des Zentrums fielen, zu erklären.

### 5.3.6 Patella

Der bereits geäußerte Verdacht einer Subluxation der Patella und die mangelnde Oberflächenkongruenz an der medialen Femurrolle bedingt durch die Defektzone der Spenderstelle, scheinen die Entwicklung der „kissing lesions“ und der teilweise starken Knorpelfibrillationen auf der patellaren Gleitfläche hervorgerufen zu haben. Auftretende Fibrillationen auf Gelenkknorpelflächen, welche Tendenz zur Progression zeigen, deuten auf beginnende Gelenkarthrosen hin, weshalb beim Erscheinen dieser auch von einer Präarthrose gesprochen werden darf<sup>239</sup>.

Beim Vergleich der beiden Gruppen (I = 8Wo mit II = 24Wo) konnte festgestellt werden, dass sich nach einer Beobachtungsphase von 24 Wochen die Knorpelbefunde an der Patella deutlich gebessert hatten („Ø total“ Struktur:  $p = 0.006$ ; „Ø total“ Zellvitalität:  $p = 0.052$ ). Die Erklärung dafür ist höchstwahrscheinlich in der Tatsache zu suchen, dass die Tiere bis zum Ende ihrer Beobachtungsphase einen nur begrenzten Auslauf geniessen durften und die betroffene Gliedmasse dadurch mehrheitlich entlastet und geschont werden konnte. Die nach dem chirurgischen Eingriff aktivierten chondralen Regenerationsvorgänge<sup>36,37</sup> hatten demnach beste Bedingungen in einem Zeitraum von 24 Wochen den Schaden weitgehend zu beheben, wohingegen der Zeitraum von nur 8 Wochen dafür nicht ausreichend gewesen war.

Dass die patellare Mitte stärker von den Veränderungen betroffen war, als die proximale und distale Lokalisation, bedingte die anatomische Struktur der Patella beim Schaf, die an dieser Stelle aufgrund ihrer konvexen Form und einem markanten Führungskamm an der Facies articularis ein mehr oder weniger starkes Gewölbe aufweist und deshalb in diesem Bereich am intensivsten mit der Femurrolle in Reibung ist.

## 5.4 Gesamturteil

Das Ergebnis mag auf den ersten Blick ernüchternd oder gar als beinahe gescheitert erscheinen, angesichts der Tatsache, dass von acht Tests nur gerade zwei gelungen sind.

Es ist deshalb notwendig, die Studie aus einem entfernteren Blickwinkel zu betrachten, um die Sachlage differenzierter beurteilen zu können.

*Oscartran* ist ein einfach zu bedienendes Präzisionsinstrumentarium, welches primär für den Gebrauch in der Humanchirurgie konzipiert worden ist, weshalb dessen Geräteproportionen im ovinen Tiermodell leicht überdimensioniert waren und folglich den gestellten Anforderungen nur bedingt gerecht werden konnte. In der Beobachtungsphase waren bis auf die minime Lahmheit, eine Folge der durch den Eingriff verursachten dolenten Gelenkpathogenese vergesellschaftet mit dem nach kranial in seiner Lage nicht mehr fixierten lateralen Meniskus mit einhergehender Gelenkinstabilität und der vermutlichen drei Hämarthros (2902, 2903, 2906), keine Komplikationen aufgetreten. Die ausserordentliche Funktionstüchtigkeit von *Oscartran* widerspiegelte sich in einer weiteren Tatsache. Nur gerade an einem Präparat konnte eine eindeutige Zyste verifiziert werden. Dieser Sachverhalt beruht wohl auf der Kombination des gewinkelten Transplantates und der effizienten Press-fit-Technik. Primär gescheitert ist der Versuch daran, dass die gefertigten autogenen osteochondralen Zylinder nur gerade in zwei Fällen ihren vorgesehenen Bestimmungsort erreicht hatten. Deren Endresultat jedoch, die osteochondrale Integration und Regeneration, darf als absolut gelungen bezeichnet werden, und die Wahrscheinlichkeit eines komplikationslosen Überlebens auf Dauer dieser Zylinder lässt sich als sehr gut prognostizieren. Eine Verbiegung des Zielbügels gepaart mit einer zu wenig satten Befestigung des Zielgerätes im Tibiaplateau scheint die einzige plausible Erklärung dafür zu sein, dass der Knorpel befähigt war der Tibiakopffräse auszuweichen und nicht von dieser durchtrennt und entfernt werden konnte, weshalb sechs Tests misslungen sind. Leider gaben die gelungenen Prälimärversuche an Kadaverbeinen und die Grössenverhältnisse des Kniegelenks beim Schaf keinen Anlass dazu, den Sachverhalt arthroskopisch zu untermauern, weshalb darauf in den anschliessenden Versuchen verzichtet worden war.

Einmal mehr konnte belegt werden, dass die Morbidität der Spenderstelle der limitierende Hauptfaktor darstellt und jede autogene osteochondrale Transplantation am Gelingen massiv einschränkt, wenn nicht sogar langfristig in Frage stellt. Es ist deshalb zwingend, nach anderen Alternativen für die osteochondrale Zylindertransplantation zu suchen. Aufgrund der durch den Zugang an der ovinen Femurrolle induzierten und zuvor beschriebenen patellofemorale und tibiokondylären Chondrosis sollte genau geprüft werden, ob sich die gewählte



Lokalisation des medialen Anteils der Trochlea ossis femoris des Schafs als Tiermodell in Knorpelstudien wirklich eignet.

Die Studie erlaubte weiter, einige spannende Beobachtungen zu machen. Diesbezüglich seien gerade die Transplantate genannt (2901-2903 und 2906-2908), welche nicht die Oberfläche erreicht hatten und direkt unter den bestehenden, nicht entfernten Gelenkknorpel zu liegen kamen. Damit konnte belegt werden, dass der darüber liegende bestehende Knorpel mit fehlendem subchondralen Knochen auch dann nicht überleben kann, wenn dieser mit dem gesunden Knorpel des Empfängerbettes verbunden bleibt und von Nährstoffen kommend aus der Synovia versorgt wird. Der unmittelbar darunter gelegene, transplantierte Knorpel, der zwar nicht umspült war von synovialer Flüssigkeit, dafür aber auf die Nährstoffversorgung des subchondralen Knochens zurückgreifen konnte, befand sich nach einer Beobachtungsdauer von maximal 24 Wochen nach wie vor in deutlich besserem Zustand (Abb.28/3). In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass bei vorliegender Knorpeldegeneration Zellen durch eine Verbreiterung der Tidemark in die nicht mineralisierten Knorpelzonen einwandern können (Abb.28/4-6). Der Grund, warum der Knorpel trotzdem am Zugrundegehen war, mag damit zusammenhängen, dass der subchondrale Knochen nur unzureichend mit für ihn essentiellen Nahrungsbestandteilen aus der unmittelbaren Umgebung gesättigt werden konnte. Da die Hauptversorgungsachse, die angrenzende subchondrale Knochenplatte, komplett abgeschnitten war, erfolgte der Nahrungsfluss zum Knorpel wahrscheinlich nur noch anhand Diffusionen aus den nährstoffkargen Nachbarzonen (reifer, mineralisierter Knochen). Die Mangelernährung äußerte sich darin, dass die Tidemark sich in Duplikation befand, vielerorts mit Blutgefäßen durchbrochen war und Zellen aus dem darunter noch vaskularisierten Gebiet in die Radiärschicht einschleuste.

## 5.5 Perspektiven

Die Instrumente bleiben für den Gebrauch in der Humanchirurgie im Wesentlichen unverändert und müssen kaum modifiziert werden.

Damit jedoch *Oscartran* weiter im Tierversuch verwendet werden kann, wird auch die Tibiakopffräse in Zukunft mit einem Zielbügel bestückt sein, dank dessen beim Wechseln von der einen zur andern Spezies nur noch Bohrer und Zielbügel ausgetauscht werden müssen. Als weitere Modifikation werden die Kanten des Zielbügels abgerundet sein, damit vermeintliche Kratzverletzungen des Knorpels minimiert werden können. Der Zielbügel wird aus einer verwindungssteiferen Metall-Legierung gefertigt sein. Diese Neuerung wird verhindern, dass der Zielbügel dem Druck, der beim Schneidvorgang der Tibiakopffräse entstehenden Hebekräfte, nicht mehr ausweichen kann und verbogen wird, welches die Ursache war, dass der Knorpel im Tibiaplateau in den meisten Fällen nicht vollständig geschnitten werden konnte und deshalb ein Verschieben des osteochondralen Transplantates bis an die Oberfläche verunmöglichte. Beim Menschen sollte mit Hilfe eines Arthroskops kontrolliert werden, ob die Knorpelbeseitigung geglückt war und der Tunnel frei und durchgängig ist. Mit dieser Massnahme kann zugleich sichergestellt werden, ob der Zylinder seinen Bestimmungsort tatsächlich erreicht hat. Am Ende des chirurgischen Eingriffs könnten radiologische Aufnahmen die Integrität, der korrekte Sitz und die Winkelung des zylindrischen Transplantates untermauern.

Der Einsatz der autogenen Transplantate erwies sich aufgrund der Spenderstellenmorbidity beim Schaf und deren Folgen als unbefriedigend und kann in den folgenden Projekten deshalb nicht mehr weiter verfolgt werden. Gegenstand weiterer Studien werden an Stelle davon einerseits photooxidierte osteochondrale Transplantate sein, welche sich in vorgängigen Studien<sup>125-130,153</sup> bereits bewährt haben, andererseits sollen synthetische Scaffolds getestet werden, deren Träger aus einem neuartigen Polyurethan-Knochenersatzmaterial<sup>242</sup> dem Polyactid besteht und bei Bedarf mit Hydroxylapatit-Nanopartikeln angereichert sein werden. Die Resorption und deren vollständiger Ersatz mit Knochen werden circa ein bis zwei Jahre in Anspruch nehmen. Das Haupt dieses porösen Polyactidzylinders wird mit verschiedenen Oberflächen bestückt werden. Einmal mit einer glatten Oberfläche ebenfalls bestehend aus Polyactid, welche mit der Zeit durch Ersatzknorpelgewebe, wahrscheinlich Faserknorpel, ersetzt werden würde. Eine Alternative dazu wird ein resorbierbarer Polyurethanschäum sein. Diese ohne „Cell-seeding“ bestückten Oberflächenfliese werden zum einen mit Hydrogel versehen, zum anderen roh belassen und mitunter mit Wachstumsfaktoren<sup>227</sup> wie zum Beispiel IGF, beimpft sein. Der Knorpelersatz soll mit den bereits beschriebenen Evaluationsmethoden studiert wer-

den. Um jedoch den Knochenersatz genauer bestimmen zu können, muss ein anderes Auswertungsverfahren, die Histomorphometrie, angewendet werden. Da die autogene osteochondrale Transplantation trotz der limitierenden Morbidität der Spenderstelle sich nach wie vor als der „Goldstandard“ in der Knorpelersatzforschung behaupten kann und breiten Anklang in der osteochondralen Chirurgie findet, werden in diesem Zusammenhang an dieser Stelle noch zwei interessante Studien erwähnt. Bei Pferden kann es im Zusammenhang mit dem Osteochondrose-Krankheitskomplex (OC/OCD) zu zystoiden Läsionen im subchondralen Knochen von Gelenken kommen mit einhergehender Lahmheit der betroffenen Gliedmasse. Diesbezüglich konnten in den vergangenen Jahren gute Langzeitergebnisse erzielt werden, in dem diese Zysten ausgebohrt, kürettiert und mit einem mit PTH angereicherten Hydrogel gefüllt wurden<sup>226</sup>. Der Einsatz dieses mit PTH angereicherten Hydrogels wäre unter Umständen auch bei der Spenderstelle ein Versuch wert. Ein anderer möglicher Ansatz wäre, sich eines an anderer Stelle (zum Beispiel: Tibia-/Femurschaft) gewonnenen Knochenzylinders, der mit Periost bedeckt ist, zu bedienen und diesen in die Spenderstelle zu implantieren<sup>223</sup>.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Lexer E: Substitution of whole or half joints from freshly amputated extremities by free plastic operation. Surg Gynec Obstet 33:6601-6607, 1908
2. Wagner H: Operative Behandlung der Osteochondrosis dissecans des Kniegelenks. Z Orthopädie:62-64, 1964
3. Matusue Y, Yamamuro T, Hama H: Arthroscopic multiple osteochondral transplantation to the chondral defect in the knee associated with anterior cruciate ligament disruption. Arthroscopy 9:318-321, 1993
4. Agneskirchner JD, Brucker P, Burkart A, et al: Large osteochondral defects of the femoral condyle: press-fit transplantation of the posterior femoral condyle (MEGA-OATS). Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 10:160-168, 2002
5. Bobic V: [Autogenous osteo-chondral grafts in the management of articular cartilage lesions]. Orthopade 28:19-25, 1999
6. Martinek V, Ottl G, Imhoff AB: [Chondral and osteochondral lesions of the upper ankle joint. Clinical aspects, diagnosis and therapy]. Unfallchirurg 101:468-475, 1998
7. Hurtig MB, Novak K, McPherson R, et al: Osteochondral dowel transplantation for repair of focal defects in the knee: an outcome study using an ovine model. Vet Surg 27:5-16, 1998
8. Draenert K, Draenert Y: A new procedure for bone biopsies and cartilage and bone transplantation. Sandor-ma:III/IV:30-40, 1988
9. Garrett JC: Osteochondral allografts. Instr Course Lect 42:355-358, 1993
10. Nunamaker DM: Experimental models of fracture repair. Clin Orthop Relat Res:S56-65, 1998
11. Hesse W, Hesse I: [Cartilage transplantation in the knee joint experiment - clinic - technique (author's transl)]. Zentralbl Chir 104:1269-1279, 1979
12. Pritzker KP: Animal models for osteoarthritis: processes, problems and prospects. Ann Rheum Dis 53:406-420, 1994
13. Desjardins MR, Hurtig MB, Palmer NC: Heterotopic transfer of fresh and cryopreserved autogenous articular cartilage in the horse. Vet Surg 20:434-445, 1991
14. Hurtig MB: Experimental use of small osteochondral grafts for resurfacing the equine third carpal bone. Equine Vet J Suppl:23-27, 1988
15. Vachon AM, McIlwraith CW, Trotter GW, et al: Morphologic study of repair of induced osteochondral defects of the distal portion of the radial carpal bone in horses by use of glued periosteal autografts [corrected]. Am J Vet Res 52:317-327, 1991
16. Chang PC, Pradhan RM, Mitra AK, et al: The results of autogenous tibial periosteal transplants for full thickness cartilage defects in the knee joints of pigs. Ann Acad Med Singapore 28:8-14, 1999
17. Fischer LP, Noyer D, Bejui J, et al: [Anatomical and histological study of osteochondral and costal cartilage autografts in the dog]. Bull Assoc Anat (Nancy) 65:405-410, 1981
18. Goldberg VM, Heiple KG: Experimental hemijoint and whole-joint transplantation. Clin Orthop Relat Res:43-53, 1983
19. Rodrigo JJ, Sakovich L, Travis C, et al: Osteocartilaginous allografts as compared with autografts in the treatment of knee joint osteocartilaginous defects in dogs. Clin Orthop Relat Res:342-349, 1978
20. O'Driscoll SW: Preclinical cartilage repair: current status and future perspectives. Clin Orthop Relat Res:S397-401, 2001
21. König HE, Liebich H-G: Anatomie der Haustiere. 1, 1999

22. Kaab MJ, Gwynn IA, Notzli HP: Collagen fibre arrangement in the tibial plateau articular cartilage of man and other mammalian species. *J Anat* 193 ( Pt 1):23-34, 1998
23. Lane JG, Massie JB, Ball ST, et al: Follow-up of osteochondral plug transfers in a goat model: a 6-month study. *Am J Sports Med* 32:1440-1450, 2004
24. Allen MJ, Houlton JE, Adams SB, et al: The surgical anatomy of the stifle joint in sheep. *Vet Surg* 27:596-605, 1998
25. Benedek TG: A history of the understanding of cartilage. *Osteoarthritis Cartilage* 14:203-209, 2006
26. Hunter W: On the structure and disease of articulating cartilage. *Philos R Soc Lond* 42b:514-521, 1743
27. Buckwalter JA, Mow VC, Ratcliffe A: Restoration of Injured or Degenerated Articular Cartilage. *J Am Acad Orthop Surg* 2:192-201, 1994
28. Grande DA, Singh JJ, Pugh J: Healing of experimentally produced lesions in articular cartilage following chondrocyte transplantation. *Anat Rec* 218:142-148, 1987
29. Shapiro F, Koide S, Glimcher MJ: Cell origin and differentiation in the repair of full-thickness defects of articular cartilage. *J Bone Joint Surg Am* 75:532-553, 1993
30. Mankin HJ: The response of articular cartilage to mechanical injury. *J Bone Joint Surg Am* 64:460-466, 1982
31. Convery FR, Akeson WH, Keown GH: The repair of large osteochondral defects. An experimental study in horses. *Clin Orthop Relat Res*:253-262, 1972
32. Calandruccio RA, Gilmer WS: Proliferation, regeneration, and repair of articular cartilage of immature animals. *J Bone Joint Surg Am*:431-455, 1962
33. Convery FR, Meyers MH, Akeson WH: Fresh osteochondral allografting of the femoral condyle. *Clin Orthop Relat Res*:139-145, 1991
34. Mitchell N, Shepard N: The resurfacing of adult rabbit articular cartilage by multiple perforations through the subchondral bone. *J Bone Joint Surg Am* 58:230-233, 1976
35. Salter RB, Simmonds DF, Malcolm BW, et al: The biological effect of continuous passive motion on the healing of full-thickness defects in articular cartilage. An experimental investigation in the rabbit. *J Bone Joint Surg Am* 62:1232-1251, 1980
36. Buckwalter JA, Mankin HJ: Articular cartilage: degeneration and osteoarthritis, repair, regeneration, and transplantation. *Instr Course Lect* 47:487-504, 1998
37. Buckwalter JA, Mankin HJ: Articular cartilage: tissue design and chondrocyte-matrix interactions. *Instr Course Lect* 47:477-486, 1998
38. Mankin HJ, Mow V, Buckwalter J, et al: Form and function of articular cartilage *Orthopedic Basic Science* Simon S, American Academy of Orthopedic Surgeons, Rosemont, IL (1994), 1994
39. Frenkel SR, Clancy RM, Ricci JL, et al: Effects of nitric oxide on chondrocyte migration, adhesion, and cytoskeletal assembly. *Arthritis Rheum* 39:1905-1912, 1996
40. DePalma AF, McKeever CD, Subin DK: Process of repair of articular cartilage demonstrated by histology and autoradiography with tritiated thymidine. *Clin Orthop Relat Res* 48:229-242, 1966
41. Buckwalter JA: Mechanical injuries of articular cartilage, in Finerman GAM, Noyes FR (eds). *Biology and Biomechanics of the Traumatized Synovial Joint: The Knee as Model* Rosemont, IL, AAOS, pp 83-96, 1992
42. Convery FR, Akeson WH, Keown GH: The repair of large osteochondral defects. An experimental study in horses. *Clin Orthop Relat Res* 82:253-262, 1972

43. Key JA: Experimental arthritis: The changes in joints produced by creating defects in articular cartilage. *J bone Joint Surg* 13:725-739, 1931
44. Coletti JM, Jr., Akeson WH, Woo SL: A comparison of the physical behavior of normal articular cartilage and the arthroplasty surface. *J Bone Joint Surg Am* 54:147-160, 1972
45. Henche HR: Ligament and Articular Cartilage Injuries. Springer-Verlag, New York NY:157-164, 1967
46. O'Driscoll SW, Keeley FW, Salter RB: The chondrogenic potential of free autogenous periosteal grafts for biological resurfacing of major full-thickness defects in joint surfaces under the influence of continuous passive motion. An experimental investigation in the rabbit. *J Bone Joint Surg Am* 68:1017-1035, 1986
47. Kim HK, Moran ME, Salter RB: The potential for regeneration of articular cartilage in defects created by chondral shaving and subchondral abrasion. An experimental investigation in rabbits. *J Bone Joint Surg Am* 73:1301-1315, 1991
48. Vachon AM, McIlwraith CW, Keeley FW: Biochemical study of repair of induced osteochondral defects of the distal portion of the radial carpal bone in horses by use of periosteal autografts. *Am J Vet Res* 52:328-332, 1991
49. Howard RD, McIlwraith CW, Trotter GW, et al: Long-term fate and effects of exercise on sternal cartilage autografts used for repair of large osteochondral defects in horses. *Am J Vet Res* 55:1158-1167, 1994
50. Bert P: Sur la greffe animal. *CR Acad Sci* 61:587, 1865
51. Papagelopoulos PJ, Partsinevelos AA, Themistocleous GS, et al: Complications after tibia plateau fracture surgery. *Injury* 37:475-484, 2006
52. Sarmiento A, Kinman PB, Latta LL, et al: Fractures of the proximal tibia and tibial condyles: a clinical and laboratory comparative study. *Clin Orthop Relat Res*:136-145, 1979
53. Bobic V, O'Dwyer KJ: Tibial plateau fractures: the arthroscopic option. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 1:239-242, 1993
54. Rasmussen P: [Arthrosis after tibia-condyle-fractures]. *Nord Med* 86:1454, 1971
55. Dirschl DR, Dahners LE: Current treatment of tibial plateau fractures. *J South Orthop Assoc* 6:54-61, 1997
56. Schatzker J, McBroom R, Bruce D: The tibial plateau fracture. The Toronto experience 1968--1975. *Clin Orthop Relat Res*:94-104, 1979
57. Mueller ME, Koch P, Nazarian S: The Comprehensive Classification of Fractures of Long Bones. Berlin, Springer-Verlag. 1990
58. Dirschl DR, Dawson PA: Injury severity assessment in tibial plateau fractures. *Clin Orthop Relat Res*:85-92, 2004
59. Apley AG: Fractures of the tibial plateau. *Orthop Clin North Am* 10:61-74, 1979
60. Ruter A, Burri C: [Tibial head fractures. Discussion and recommendations]. *Hefte Unfallheilkd*:145-149, 1975
61. Rasmussen PS: Tibial condylar fractures. Impairment of knee joint stability as an indication for surgical treatment. *J Bone Joint Surg Am* 55:1331-1350, 1973
62. Lansinger O, Bergman B, Korner L, et al: Tibial condylar fractures. A twenty-year follow-up. *J Bone Joint Surg Am* 68:13-19, 1986
63. Shasha N, Krywulak S, Backstein D, et al: Long-term follow-up of fresh tibial osteochondral allografts for failed tibial plateau fractures. *J Bone Joint Surg Am* 85-A Suppl 2:33-39, 2003
64. Meyers MH, Akeson W, Convery FR: Resurfacing of the knee with fresh osteochondral allograft. *J Bone Joint Surg Am* 71:704-713, 1989

65. Loch RC, Gross AE, Langer F: Late osteochondral allograft resurfacing for tibial plateau fractures. *J Bone Joint Surg Am* 66:328-335, 1984
66. Ueblacker P, Burkart A, Imhoff AB: Retrograde cartilage transplantation on the proximal and distal tibia. *Arthroscopy* 20:73-78, 2004
67. Matsusue Y, Kotake T, Nakagawa Y, et al: Arthroscopic osteochondral autograft transplantation for chondral lesion of the tibial plateau of the knee. *Arthroscopy* 17:653-659, 2001
68. Rosenberger RE, Bale RJ, Fink C, et al: [Computer-assisted drilling of the lower extremity. Technique and indications]. *Unfallchirurg* 105:353-358, 2002
69. Lee CK, Mercurio C: Operative treatment of osteochondritis dissecans in situ by retrograde drilling and cancellous bone graft: a preliminary report. *Clin Orthop Relat Res*:129-126, 1981
70. Fink C, Rosenberger RE, Bale RJ, et al: [Computer-assisted retrograde drilling of osteochondral lesions of the talus]. *Orthopade* 30:59-65, 2001
71. Taranow WS, Bisignani GA, Towers JD, et al: Retrograde drilling of osteochondral lesions of the medial talar dome. *Foot Ankle Int* 20:474-480, 1999
72. Conti SF, Taranow WS: Transtalar retrograd drilling of medial osteochondral lesions of the talar dome. *Operat Tech Orthop* 9:238-241, 1996
73. Kilicoglu O, Taser O: [Retrograde osteochondral grafting for osteochondral lesion of the talus: a new technique eliminating malleolar osteotomy]. *Acta Orthop Traumatol Turc* 39:274-279, 2005
74. Kono M, Takao M, Naito K, et al: Retrograde Drilling for Osteochondral Lesions of the Talar Dome. *Am J Sports Med*, 2006
75. Hoser C, Bichler O, Bale R, et al: A computer assisted surgical technique for retrograde autogenous osteochondral grafting in talar osteochondritis dissecans (OCD): a cadaveric study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 12:65-71, 2004
76. Bale RJ, Hoser C, Rosenberger R, et al: Osteochondral lesions of the talus: computer-assisted retrograde drilling--feasibility and accuracy in initial experiences. *Radiology* 218:278-282, 2001
77. Bryant DD, 3rd, Siegel MG: Osteochondritis dissecans of the talus: a new technique for arthroscopic drilling. *Arthroscopy* 9:238-241, 1993
78. Nelson SC, Haycock DM: Arthroscopy-assisted retrograde drilling of osteochondral lesions of the talar dome. *J Am Podiatr Med Assoc* 95:91-96, 2005
79. Thordarson DB: Retrograde drilling of osteochondral lesions in the mediotalar dome. *Foot Ankle Int* 21:434-435, 2000
80. Hayashi K, Ochi M, Uchio Y, et al: A new surgical technique for treating bilateral Freiberg disease. *Arthroscopy* 18:660-664, 2002
81. Buckwalter JA, Lohmander S: Operative treatment of osteoarthritis. Current practice and future development. *J Bone Joint Surg Am* 76:1405-1418, 1994
82. Moore KD, Cuckler JM: Surgical Treatment of Knee Arthritis. In Koopman WJ (ed) *Arthritis and Allied Conditions* Lippincott 13th ed (2004) 1:1067-1076,
83. Buckwalter JA, Rosenberg LC, Coutts R, et al: Articular Cartilage: Injury and Repair. In Woo S L, Buckwalter J A (eds) *Injury and Repair of the Musculoskeletal Soft Tissues* Park Ridge, IL, American Academy of Orthopaedic Surgeons:465-482, 1988
84. Buckwalter JA, Brown TD: Joint injury, repair, and Remodelling: roles in post-traumatic osteoarthritis. *Clin Orthop Relat Res*:7-16, 2004
85. Outerbridge RE: The etiology of chondromalacia patellae. *J Bone Joint Surg Br* 43-B:752-757, 1961

86. Cameron ML, Briggs KK, Steadman JR: Reproducibility and reliability of the outerbridge classification for grading chondral lesions of the knee arthroscopically. *Am J Sports Med* 31:83-86, 2003
87. Bauer M, Jackson RW: Chondral lesions of the femoral condyles: a system of arthroscopic classification. *Arthroscopy* 4:97-102, 1988
88. Geyer G, Linss W: Toluidine blue staining of cartilage proteoglycan subunits. *Acta Histochem* 61:127-134, 1978
89. Poole AR, Nelson F, Hollander A, et al: Collagen II turnover in joint diseases. *Acta Orthop Scand Suppl* 266:88-91, 1995
90. Ray Chris S, P.A.R., Wayne MC: Use of Synovial Fluid and Serum Markers in Articular Disease. *Joint Disease in the Horse*, MTrotter, Editor Saunders: Philadelphia 202-214, 1996
91. Mankin HJ, Dorfman H, Lippiello L, et al: Biochemical and metabolic abnormalities in articular cartilage from osteo-arthritic human hips. II. Correlation of morphology with biochemical and metabolic data. *J Bone Joint Surg Am* 53:523-537, 1971
92. Mankin HJ, Lippiello L: Biochemical and metabolic abnormalities in articular cartilage from osteo-arthritic human hips. *J Bone Joint Surg Am* 52:424-434, 1970
93. ICRS, Society) ICR: The cartilage standard evaluation form/knee and cartilage repair assessment. *Newsletter ICRS*:5-8, 1998
94. Mainil-Varlet P, Aigner T, Brittberg M, et al: Histological assessment of cartilage repair: a report by the Histology Endpoint Committee of the International Cartilage Repair Society (ICRS). *J Bone Joint Surg Am* 85-A Suppl 2:45-57, 2003
95. Pritzker KP, Gay S, Jimenez SA, et al: Osteoarthritis cartilage histopathology: grading and staging. *Osteoarthritis Cartilage* 14:13-29, 2006
96. Pritzker KP, Ostergaard K, Salter DM: Towards standardization of osteoarthritis histopathology: terminology, topology and technology. *Osteoarthritis Cartilage* 8 (Suppl B): IP010, 2000
97. Magnuson PB: Joint debridement, surgical treatment of degenerative arthritis. *Surg Gynecol Obstet* 73:1, 1941
98. Mitchell N, Shepard N: Effect of patellar shaving in the rabbit. *J Orthop Res* 5:388-392, 1987
99. Pridie KH: A methode of resurfacing osteoarthritic knee joints. *J Bone Joint Surg Br* 41:618, 1959
100. Ficat RP, Ficat C, Gedeon P, et al: Spongialization: a new treatment for diseased patellae. *Clin Orthop Relat Res*:74-83, 1979
101. Johnson LL: Arthroscopic abrasion arthroplasty historical and pathologic perspective: present status. *Arthroscopy* 2:54-69, 1986
102. Rodrigo JJ, Steadman JR, Silliman JF, et al: Improvement of full-thickness chondral defect healing in the human knee after debridement and microfracture using continuous passive motion. *Am J Knee Surg* 7:109-116, 1994
103. Steadman JR, Rodkey WG, Briggs KK, et al: [The microfracture technic in the management of complete cartilage defects in the knee joint]. *Orthopade* 28:26-32, 1999
104. Rubak JM: Reconstruction of articular cartilage defects with free periosteal grafts. An experimental study. *Acta Orthop Scand* 53:175-180, 1982
105. Ohlsen L, Widenfalk B: The early development of articular cartilage after perichondrial grafting. *Scand J Plast Reconstr Surg* 17:163-177, 1983
106. Shahgaldi BF, Amis AA, Heatley FW, et al: Repair of cartilage lesions using biological implants. A comparative histological and biomechanical study in goats. *J Bone Joint Surg Br* 73:57-64, 1991



107. Garrett JC: Treatment of osteochondral defects of the distal femur with fresh osteochondral allografts: a preliminary report. *Arthroscopy* 2:222-226, 1986
108. Desjardins MR, Hurtig MB, Palmer NC: Incorporation of fresh and cryopreserved bone in osteochondral autografts in the horse. *Vet Surg* 20:446-452, 1991
109. Hangody L, Kish G: MosaicPlasty™ osteochondral grafting. Medical instruments Andover, MA, USA: Smith & Nephew Endoscopy, 1996
110. Brittberg M, Lindahl A, Nilsson A, et al: Treatment of deep cartilage defects in the knee with autogenous chondrocyte transplantation. *N Engl J Med* 331:889-895, 1994
111. Wakitani S, Kimura T, Hirooka A, et al: Repair of rabbit articular surfaces with allograft chondrocytes embedded in collagen gel. *J Bone Joint Surg Br* 71:74-80, 1989
112. Smith AU: Survival of frozen chondrocytes isolated from cartilage of adult mammals. *Nature* 205:782-784, 1965
113. Behrens P, Ehlers EM, Kochermann KU, et al: New therapy procedure for localized cartilage defects. Encouraging results with autogenous chondrocyte implantation. *MMW Fortschr Med* 141:49-51, 1999
114. Grande DA, Southerland SS, Manji R, et al: Repair of articular cartilage defects using mesenchymal stem cells. *Tissue Eng* 1(4):345-353, 1995
115. Blauth W: Über eine neue Kniegelenk-Totalprothese. *Med Orthop Technik* 94:65-67, 1974
116. Bohm P, Holy T: Is there a future for hinged prostheses in primary total knee arthroplasty? A 20-year survivorship analysis of the Blauth prosthesis. *J Bone Joint Surg Br* 80:302-309, 1998
117. Friedlaender GE: Immune responses to osteochondral allografts. Current knowledge and future directions. *Clin Orthop Relat Res*:58-68, 1983
118. Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, et al: The risk of transfusion-transmitted viral infections. The Retrovirus Epidemiology Donor Study. *N Engl J Med* 334:1685-1690, 1996
119. Buck BE, Malinin TI, Brown MD: Bone transplantation and human immunodeficiency virus. An estimate of risk of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Clin Orthop Relat Res*:129-136, 1989
120. Jacobs NJ: Establishing a Surgical Bone Bank. In Fawcett K (ed) *Tissue Banking* Arlington, American Association of Blood Banks:67-96, 1987
121. Imhoff AB, Ottl GM, Burkart A, et al: [Autogenous osteochondral transplantation on various joints]. *Orthopade* 28:33-44, 1999
122. Asselmeier MA, Caspari RB, Bottenfield S: A review of allograft processing and sterilization techniques and their role in transmission of the human immunodeficiency virus. *Am J Sports Med* 21:170-175, 1993
123. Buck BE, Resnick L, Shah SM, et al: Human immunodeficiency virus cultured from bone. Implications for transplantation. *Clin Orthop Relat Res*:249-253, 1990
124. Langer F, Gross AE: Immunogenicity of allograft articular cartilage. *J Bone Joint Surg Am* 56:297-304, 1974
125. Akens MK, von Rechenberg B, Bittmann P, et al: Long term in-vivo studies of a photo-oxidized bovine osteochondral transplant in sheep. *BMC Musculoskelet Disord* 2:9, 2001
126. Akens MK: In-vitro and in-vivo study of osteochondral transplants pretreated with photooxidation [PhD]. Zurich: Vetsuisse Faculty University of Zurich. 2002
127. von Rechenberg B, Akens MK, Nadler D, et al: Changes in subchondral bone in cartilage resurfacing--an experimental study in sheep using different types of osteochondral grafts. *Osteoarthritis Cartilage* 11:265-277, 2003

128. von Rechenberg B, Auer JA: Photooxidized osteochondral transplants. In Hendrich C, Nöth U, Eulert J, editors *Cartilage Surgery and Future Perspectives* Heidelberg: Springer-Verlag 1st ed.:105-112, 2003
129. Waselau AC, Nadler D, Muller JM, et al: The effect of cartilage and bone density of mushroom-shaped, photooxidized, osteochondral transplants: an experimental study on graft performance in sheep using transplants originating from different species. *BMC Musculoskelet Disord* 6:60, 2005
130. von Rechenberg B, Akens MK, Nadler D, et al: Mosaicplasty with photooxidized, mushroom shaped, bovine, osteochondral xenografts in experimental sheep. *Vet Comp Orthop Traumatol* 19:147-156, 2006
131. Kubo T, Arai Y, Namie K, et al: Time-sequential changes in biomechanical and morphological properties of articular cartilage in cryopreserved osteochondral allografting. *J Orthop Sci* 6:276-281, 2001
132. Schachar NS, Novak K, Hurtig M, et al: Transplantation of cryopreserved osteochondral Dowel allografts for repair of focal articular defects in an ovine model. *J Orthop Res* 17:909-919, 1999
133. Toolan BC, Frenkel SR, Pereira DS, et al: Development of a novel osteochondral graft for cartilage repair. *J Biomed Mater Res* 41:244-250, 1998
134. Glenn RE, Jr., McCarty EC, Potter HG, et al: Comparison of fresh osteochondral autografts and allografts: a canine model. *Am J Sports Med* 34:1084-1093, 2006
135. Beaver RJ, Mahomed M, Backstein D, et al: Fresh osteochondral allografts for post-traumatic defects in the knee. A survivorship analysis. *J Bone Joint Surg Br* 74:105-110, 1992
136. Mahomed MN, Beaver RJ, Gross AE: The long-term success of fresh, small fragment osteochondral allografts used for intraarticular post-traumatic defects in the knee joint. *Orthopedics* 15:1191-1199, 1992
137. McDermott AG, Finklestein JA, Farine I, et al: Distal femoral varus osteotomy for valgus deformity of the knee. *J Bone Joint Surg Am* 70:110-116, 1988
138. Oakeshott RD, Farine I, Pritzker KP, et al: A clinical and histologic analysis of failed fresh osteochondral allografts. *Clin Orthop Relat Res*:283-294, 1988
139. Salomon F-V, Geyer H, Gille U: *Anatomie für die Tiermedizin*. 2004
140. Tomford WW, Duff GP, Mankin HJ: Experimental freeze-preservation of chondrocytes. *Clin Orthop Relat Res*:11-14, 1985
141. Malinin TI, Wagner JL, Pita JC, et al: Hypothermic storage and cryopreservation of cartilage. An experimental study. *Clin Orthop Relat Res*:15-26, 1985
142. Solheim E: [Mosaicplasty in articular cartilage injuries of the knee]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 119:4022-4025, 1999
143. Duchow J, Hess T, Kohn D: Primary stability of press-fit-implanted osteochondral grafts. Influence of graft size, repeated insertion, and harvesting technique. *Am J Sports Med* 28:24-27, 2000
144. Menke W, Schmitz B: Large autogenous osteochondral graft for replacing knee cartilage defect. *Orthopedics* 22:631-632, 1999
145. Bartz RL, Kamaric E, Noble PC, et al: Topographic matching of selected donor and recipient sites for osteochondral autografting of the articular surface of the femoral condyles. *Am J Sports Med* 29:207-212, 2001
146. Koh JL, Wirsing K, Lautenschlager E, et al: The effect of graft height mismatch on contact pressure following osteochondral grafting: a biomechanical study. *Am J Sports Med* 32:317-320, 2004
147. Convery FR, Akeson WH, Amiel D, et al: Long-term survival of chondrocytes in an osteochondral articular cartilage allograft. A case report. *J Bone Joint Surg Am* 78:1082-1088, 1996
148. Ghazavi MT, Pritzker KP, Davis AM, et al: Fresh osteochondral allografts for post-traumatic osteochondral defects of the knee. *J Bone Joint Surg Br* 79:1008-1013, 1997

149. Hangody L, Kish G, Karpati Z, et al: Treatment of osteochondritis dissecans of the talus: use of the mosaicplasty technique--a preliminary report. *Foot Ankle Int* 18:628-634, 1997
150. Mahomed MN, Beaver RJ, Gross AE: The long-term success of fresh, small fragment osteochondral allografts used for intraarticular post-traumatic defects in the knee joint. *Orthopedics* 15:1191-1199, 1992
151. Bobic V: Arthroscopic osteochondral autograft transplantation in anterior cruciate ligament reconstruction: a preliminary clinical study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 3:262-264, 1996
152. Hangody L, Kish G, Karpati Z, et al: Arthroscopic autogenous osteochondral mosaicplasty for the treatment of femoral condylar articular defects. A preliminary report. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 5:262-267, 1997
153. von Rechenberg B, Akens MK, Nadler D, et al: The use of photooxidized, mushroom-structured osteochondral grafts for cartilage resurfacing--a comparison to photooxidized cylindrical grafts in an experimental study in sheep. *Osteoarthritis Cartilage* 12:201-216, 2004
154. Vachon AM, McIlwraith CW, Powers BE, et al: Morphologic and biochemical study of sternal cartilage autografts for resurfacing induced osteochondral defects in horses. *Am J Vet Res* 53:1038-1047, 1992
155. Sullins KE, Veit HP, McIlwraith CW: Healing of subchondral bone and articular cartilage defects in the horse. *Vet Surg* 16:103, 1987
156. Sullins KE, Veit HP, McIlwraith CW: Osteochondral grafts to fill large articular defects in horses. *Vet Surg* 18:77, 1989
157. Hurtig MB, Fretz PB, Doige CE, et al: Effects of lesion size and location on equine articular cartilage repair. *Can J Vet Res* 52:137-146, 1988
158. Dew TL, Martin RA: Functional, radiographic, and histologic assessment of healing of autogenous osteochondral grafts and full-thickness cartilage defects in the talus of dogs. *Am J Vet Res* 53:2141-2152, 1992
159. Malinin TI, Mnaymneh W, Lo HK, et al: Cryopreservation of articular cartilage. Ultrastructural observations and long-term results of experimental distal femoral transplantation. *Clin Orthop Relat Res*:18-32, 1994
160. Jakob RP: [Knee injuries in general practice]. *Ther Umsch* 57:739-747, 2000
161. Bugbee WD, Convery FR: Osteochondral allograft transplantation. *Clin Sports Med* 18:67-75, 1999
162. Wohl G, Goplen G, Ford J, et al: Mechanical integrity of subchondral bone in osteochondral autografts and allografts. *Can J Surg* 41:228-233, 1998
163. Attmanspacher W, Dittrich V, Stedtfeld HW: [Experiences with arthroscopic therapy of chondral and osteochondral defects of the knee joint with OATS (Osteochondral Autograft Transfer System)]. *Zentralbl Chir* 125:494-499, 2000
164. Mendicino RW, Catanzariti AR, Hallivis R: Mosaicplasty for the treatment of osteochondral defects of the ankle joint. *Clin Podiatr Med Surg* 18:495-513, 2001
165. Outerbridge HK, Outerbridge AR, Outerbridge RE: The Use of Large Patellar Autogenous Graft for the Repair of a Large Osteochondral Defect in the Knee. *J Bone Joint Surg* 77-A (1Jan):65-72, 1995
166. Akens MK, von RB, Bittmann P, et al: In vitro studies of a photo-oxidized bovine articular cartilage. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med* 49:39-45, 2002
167. Friedlaender GE, Mankin HJ, Langer F: Immunology of osteochondral allografts: background and general consideration. In: Friedlaender G E, Mankin H J, Eds *Osteochondral Allografts* Boston/Toronto: Little Brown and Company:133-140, 1983
168. Rodrigo JJ: The problem of fit in osteocartilaginous allografts. In: Friedlaender G E, Sell K W, Mankin H J, Eds *Osteochondral Allografts* Boston/Toronto: Little Brown and Company:249-255, 1983

169. Sanders TG, Mentzer KD, Miller MD, et al: Autogenous osteochondral "plug" transfer for the treatment of focal chondral defects: postoperative MR appearance with clinical correlation. *Skeletal Radiol* 30:570-578, 2001
170. Kish G, Modis L, Hangody L: Osteochondral mosaicplasty for the treatment of focal chondral and osteochondral lesions of the knee and talus in the athlete. Rationale, indications, techniques, and results. *Clin Sports Med* 18:45-66, vi, 1999
171. McKibbin B, Maroudas A: Nutrition and metabolism in adult articular cartilage. In: Freeman MAR, Ed Kent: Pittman Medical:461-472, 1979
172. Greenwald AS, Haynes DW: A pathway for nutrients from the medullary cavity to the articular cartilage of the human femoral head. *J Bone Joint Surg Br* 51:747-753, 1969
173. Mow VC, P.A. T: Fundamental fluid transport mechanisms through articular cartilage. *Ann Rheum Dis* 34(suppl):82-93, 1975
174. Duncan H, Jundt J, Riddle JM, et al: The tibial subchondral plate. A scanning electron microscopic study. *J Bone Joint Surg Am* 69:1212-1220, 1987
175. Honner R, Thompson RC: The nutritional pathways of articular cartilage. An autoradiographic study in rabbits using <sup>35</sup>S injected intravenously. *J Bone Joint Surg Am* 53:742-748, 1971
176. Hodge JA, McKibbin B: The nutrition of mature and immature cartilage in rabbits. An autoradiographic study. *J Bone Joint Surg Br* 51:140-147, 1969
177. Holmdahl DE, Ingelmark BE: The contact between the articular cartilage and the medullary cavities of the bone. *Acta Orthop Scand* 20:156-165, 1950
178. Brodin H: Paths of nutrition in articular cartilage and intervertebral discs. *Acta Orthop Scand* 24:177-183, 1955
179. Ingelmark BE: The nutritive supply and nutritional value of synovial fluid. *Acta Orthop Scand* 20:144-155, 1950
180. McKibbin B, Holdsworth FW: The nutrition of immature joint cartilage in the lamb. *J Bone Joint Surg Br* 48:793-803, 1966
181. Clark JM: The structure of vascular channels in the subchondral plate. *J Anat* 171:105-115, 1990
182. Buckwalter JA, Mankin HJ: Articular Cartilage: Degeneration and Osteoarthritis, Repair and Transplantation. *AAOS Instructional Course Lectures* 47:487-504, 1998
183. Mitchell N, Shepard N: The deleterious effects of drying on articular cartilage. *J Bone Joint Surg Am* 71:89-95, 1989
184. Jansen NW, Roosendaal G, Bijlsma JW, et al: Exposure of human cartilage tissue to low concentrations of blood for a short period of time leads to prolonged cartilage damage: an in vitro study. *Arthritis Rheum* 56:199-207, 2007
185. Roosendaal G, TeKoppele JM, Vianen ME, et al: Blood-induced joint damage: a canine in vivo study. *Arthritis Rheum* 42:1033-1039, 1999
186. Zuger BJ, Ott B, Mainil-Varlet P, et al: Laser solder welding of articular cartilage: tensile strength and chondrocyte viability. *Lasers Surg Med* 28:427-434, 2001
187. Huntley JS, McBirnie JM, Simpson AH, et al: Cutting-edge design to improve cell viability in osteochondral grafts. *Osteoarthritis Cartilage* 13:665-671, 2005
188. Evans PJ, Miniaci A, Hurtig MB: Manual punch versus power harvesting of osteochondral grafts. *Arthroscopy* 20:306-310, 2004

189. Redman SN, Dowthwaite GP, Thomson BM, et al: The cellular responses of articular cartilage to sharp and blunt trauma. *Osteoarthritis Cartilage* 12:106-116, 2004
190. Whiteside RA, Jakob RP, Wyss UP, et al: Impact loading of articular cartilage during transplantation of osteochondral autograft. *J Bone Joint Surg Br* 87:1285-1291, 2005
191. Borazjani BH, Chen AC, Bae WC, et al: Effect of impact on chondrocyte viability during insertion of human osteochondral grafts. *J Bone Joint Surg Am* 88:1934-1943, 2006
192. Hunziker EB, Quinn TM: Surgical removal of articular cartilage leads to loss of chondrocytes from cartilage bordering the wound edge. *J Bone Joint Surg Am* 85-A Suppl 2:85-92, 2003
193. Benton HP, Vasseur PB, Broderick-Villa GA, et al: Effect of carprofen on sulfated glycosaminoglycan metabolism, protein synthesis, and prostaglandin release by cultured osteoarthritic canine chondrocytes. *Am J Vet Res* 58:286-292, 1997
194. Rainsford KD, Skerry TM, Chindemi P, et al: Effects of the NSAIDs meloxicam and indomethacin on cartilage proteoglycan synthesis and joint responses to calcium pyrophosphate crystals in dogs. *Vet Res Commun* 23:101-113, 1999
195. Martinke V, Imhoff AB: Treatment of cartilage defects. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin* 3:70-76, 2003
196. Buckwalter JA, Einhorn TA, Marsh JL: Bone and joint healing. In Rockwood CA, Green DP, Buchholz RW, Heckman JD (eds) *Fractures Philadelphia Lippincott*:245-271, 2001
197. Salter RB, Hamilton HW, Wedge JH, et al: Clinical application of basic research on continuous passive motion for disorders and injuries of synovial joints: a preliminary report of a feasibility study. *J Orthop Res* 1:325-342, 1984
198. Hangody L, Feczko P, Bartha L, et al: Mosaicplasty for the treatment of articular defects of the knee and ankle. *Clin Orthop Relat Res*:S328-336, 2001
199. McIlwraith CW, Nixon AJ: Joint Resurfacing: Attempts at repairing articular cartilage defects. *Joint Disease in the Horse*, edited by McIlwraith & MTrotter, WB Saunders Company: Philadelphia, 1996
200. Jerosch J, Filler T, Peuker E: Is there an option for harvesting autogenous osteochondral grafts without damaging weight-bearing areas in the knee joint? *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 8:237-240, 2000
201. Ahmad CS, Cohen ZA, Levine WN, et al: Biomechanical and topographic considerations for autogenous osteochondral grafting in the knee. *Am J Sports Med* 29:201-206, 2001
202. Hangody L, Kish G, Karpati Z: Osteochondral plugs: Autogenous osteochondral mosaicplasty for the treatment of focal chondral and osteochondral articular defects. *Oper Tech Orthop* 7:312-322, 1997
203. Simonian PT, Sussmann PS, Wickiewicz TL, et al: Contact pressures at osteochondral donor sites in the knee. *Am J Sports Med* 26:491-494, 1998
204. Garretson RB, 3rd, Katolik LI, Verma N, et al: Contact pressure at osteochondral donor sites in the patellofemoral joint. *Am J Sports Med* 32:967-974, 2004
205. Ahmad CS, Guiney WB, Drinkwater CJ: Evaluation of donor site intrinsic healing response in autogenous osteochondral grafting of the knee. *Arthroscopy* 18:95-98, 2002
206. Brown TD, Pope DF, Hale JE, et al: Effects of osteochondral defect size on cartilage contact stress. *J Orthop Res* 9:559-567, 1991
207. Guettler JH, Demetropoulos CK, Yang KH, et al: Osteochondral defects in the human knee: influence of defect size on cartilage rim stress and load redistribution to surrounding cartilage. *Am J Sports Med* 32:1451-1458, 2004

208. Guettler JH, Demetropoulos CK, Yang KH, et al: Dynamic evaluation of contact pressure and the effects of graft harvest with subsequent lateral release at osteochondral donor sites in the knee. *Arthroscopy* 21:715-720, 2005
209. Lietman SA, Miyamoto S, Brown PR, et al: The temporal sequence of spontaneous repair of osteochondral defects in the knees of rabbits is dependent on the geometry of the defect. *J Bone Joint Surg Br* 84:600-606, 2002
210. Wei X, Messner K: Maturation-dependent durability of spontaneous cartilage repair in rabbit knee joint. *J Biomed Mater Res* 46:539-548, 1999
211. Vasara AI, Hyttinen MM, Pulliainen O, et al: Immature porcine knee cartilage lesions show good healing with or without autogenous chondrocyte transplantation. *Osteoarthritis Cartilage*, 2006
212. Wei X, Gao J, Messner K: Maturation-dependent repair of untreated osteochondral defects in the rabbit knee joint. *J Biomed Mater Res* 34:63-72, 1997
213. Nehrer S, Spector M: Histology of articular cartilage repair. In An YH, Martin KL, editors *Handbook of Histology Methods for Bone and Cartilage* Humana Press Inc, Totowa, NJ, 2003
214. Jakob RP, Franz T, Gautier E, et al: Autogenous osteochondral grafting in the knee: indication, results, and reflections. *Clin Orthop Relat Res*:170-184, 2002
215. van Susante JL, Wymenga AB, Buma P: Potential healing benefit of an osteoperiosteal bone plug from the proximal tibia on a mosaicplasty donor-site defect in the knee. An experimental study in the goat. *Arch Orthop Trauma Surg* 123:466-470, 2003
216. Jackson DW, Lalor PA, Aberman HM, et al: Spontaneous repair of full-thickness defects of articular cartilage in a goat model. A preliminary study. *J Bone Joint Surg Am* 83-A:53-64, 2001
217. Laprell H, Petersen W: Autogenous osteochondral transplantation using the diamond bone-cutting system (DBCS): 6-12 years' follow-up of 35 patients with osteochondral defects at the knee joint. *Arch Orthop Trauma Surg* 121:248-253, 2001
218. Outerbridge HK, Outerbridge AR, Outerbridge RE: The use of a lateral patellar autogenous graft for the repair of a large osteochondral defect in the knee. *J Bone Joint Surg Am* 77:65-72, 1995
219. LaPrade RF, Botker JC: Donor-site morbidity after osteochondral autograft transfer procedures. *Arthroscopy* 20:e69-73, 2004
220. Boes L, Ellermann A: Indication and results of autogenous osteochondral transplantation of the knee. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin* 54:222-224, 2003
221. Breinan H, Minas T, Barone Lea: Histological evaluation of the course of healing of canine articular defects treated with cultured autogenous chondrocytes. *Tissue Eng* 4:101-114, 1998
222. Huibregste B, Samuels J, O' Callaghan M: Development of a cartilage defect model of the knee in the goat for autogenous chondrocyte implantation research. *Trans Orthop Res Soc* 24:797, 1999
223. Gotterbarm T, Reitzel T, Schneider U, et al: [Integration of periosteum covered autogenous bone grafts with and without autogenous chondrocytes. An animal experiment using the Gottinger minipig]. *Orthopäde* 32:65-73, 2003
224. Beris AE, Lykissas MG, Papageorgiou CD, et al: Advances in articular cartilage repair. *Injury* 36 Suppl 4:S14-23, 2005
225. Hochstein P, Schmickal T, Wentzensen A: Autogenes Resurfacing der Gelenkoberfläche; Methode zur Behandlung lokalisierter Gelenkknorpeldefekte in Knie- und Sprunggelenk. *Trauma und Berufskrankheiten*, Springer-Verlag 3:365-369, 2001
226. Fuerst A, Derungs S, von Rechenberg B, et al: Use of a parathyroid hormone peptide (PTH(1-34))-enriched fibrin hydrogel for the treatment of a subchondral cystic lesion in the proximal interphalangeal joint of a warmblood filly. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med* 54:107-112, 2007

227. Gotterbarm T, Richter W, Jung M, et al: An in vivo study of a growth-factor enhanced, cell free, two-layered collagen-tricalcium phosphate in deep osteochondral defects. *Biomaterials* 27:3387-3395, 2006
228. Kastner SB, Von Rechenberg B, Keller K, et al: Comparison of medetomidine and dexmedetomidine as premedication in isoflurane anaesthesia for orthopaedic surgery in domestic sheep. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med* 48:231-241, 2001
229. von Rechenberg B, Auer JA: Bone Grafts and Replacement. *Equine surgery* Auer, JA and Stick, J, editors WB Saunders, Philadelphia:chapt. 69: 639-643, 1999
230. Salomon VS, Geyer H, Gille U: In *Anatomie für die Tiermedizin* 1:141, 2005
231. Nickel R, Schummer A, Seiferle E: *Lehrbuch der Anatomie der Hausiere*. I:540, 1992
232. von Rechenberg B: Subchondral cystic lesions in horses: A possible explanation of their aethiology and pathogenesis at the level of local mediators, matrix degrading enzymes and cytokines. *Habilitation thesis*. University of Zurich., 1999
233. Engelhardt P, Gasser JA: LEICA HistoDur: A Resin Specifically Designed for the Histology of Mineralized Tissues. *Leica Applications Brief.*, 1995
234. Plenk HJ: Knochengewebe und Zähne. In *Romeis Mikroskopische Technik* PBöck, editor: Urban & Schwarzenberg, Wien:527-566, 1996
235. Schneider Häfliger RC: Die Knochendefektheilung unter Berücksichtigung der spontanen Regulation durch Wachstumsfaktoren und Einsatz eines synthetischen Knochenersatzes. *Doctoral Thesis University of Zurich*, 2002
236. Baxter GM: Subchondral cystic lesions in horses. In *Joint Disease in the Horse*, edited by McIlwraith CW & Trotter GW, WB Saunders Company: Philadelphia PA, (1996):384-385, 2000
237. McIlwraith CW: Subchondral cystic lesions in the horse - The indications, methods and results of surgery. *Equine Vet Educ* 2:75-80, 1990
238. Foerner J: Surgical treatment of selected musculoskeletal disorders of the rear limb. In *Auer JA, editor Equine Surgery* Philadelphia, PA, Saunders, 1992:1070, 1992
239. Radin EL, Rose RM: Role of the subchondral bone in the initiation and progression of cartilage damage. *Clin Orthop* 213:34-40, 1986
240. Cain EL, Clancy WG: Treatment algorithm for osteochondral injuries of the knee. *Clin Sports Med* 20:321-342, 2001
241. Butnariu-Ephrat M, Robinson D, Mendes DG, et al: Resurfacing of goat articular cartilage by chondrocytes derived from bone marrow. *Clin Orthop Relat Res*:234-243, 1996
242. Gorna K, Gogolewski S: Biodegradable polyurethanes for implants. II. In vitro degradation and calcification of materials from poly(epsilon-caprolactone)-poly(ethylene oxide) diols and various chain extenders. *J Biomed Mater Res* 60:592-606, 2002

## 7 Anhang

### 7.1 Toluidin-Blau O-Färbung

#### Gebrauchsfertige Lösung

0.125 % Toluidin-Blau O in Phosphatpuffer pH 8

#### Entplastifizieren

3 x 30min.	MEA / (2-Methoxyethylacetat), Nr. 8.06061 (Mereck, VWR Int., Dietikon, Schweiz)
2 x 3min.	Xylol
2 x kurz eintauchen	100% Ethanol
2 x dito	96% Ethanol
1 x dito	70% Ethanol
3 x dito	H <sub>2</sub> O entionisiert

#### Einfärben

2 x 2min.	0.7% Ameisensäure
10 - 15min.	Toluidin-Blau O (im Mikrowellengerät auf 60°C erwärmt)

#### Endprozession

spülen	H <sub>2</sub> O entionisiert
abtrocknen	Löschpapier
lufttrocknen	
1 x kurz eintaucht	Xylol
eindecken	Shandon-Mount Toluene Base (Histocom AG, Zug, Schweiz)

### Van Kossa-Färbung

#### Lösung 1

5g	Silbernitrat
100ml	H <sub>2</sub> O entionisiert

#### Lösung 2

5g	Natriumhydrogenkarbonat
25ml	37% Formaldehyd
75ml	H <sub>2</sub> O entionisiert

#### Lösung 3

5g	Natriumthiosulfat
100ml	H <sub>2</sub> O entionisiert



## 7.2 McNeal Tetrachrom-Gegenfärbung

### Stamm-Lösung 4

0.5g	Methylenblau-Chlorid
0.8g	Azur A-Eosinat
0.1g	Methylviolett
Lösen in 500ml	Glyzerin-Methanol (Mischung aus je 250ml)
Stehen lassen	1.) 12 Stunden bei 50°C
	2.) 3 Tage bei 37°C

filtrieren und bei Raumtemperatur aufbewahren

### Gebrauchsfertige Lösung

Stamm-Lösung 4	auf 5% mit destilliertem Wasser verdünnen
----------------	---

### Entplastifizieren

siehe Punkt 7.1

### Einfärben

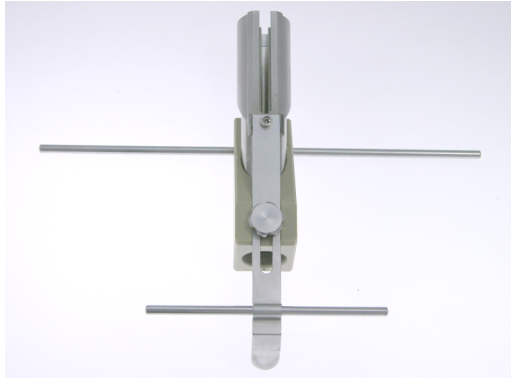
1h	Lösung 1 (am hellen Licht)
spülen	H <sub>2</sub> O entionisiert
5min.	Lösung 2
15min.	unter fliessendem Wasser
5min.	Lösung 3
15min.	unter fliessendem Wasser
1h	Lösung 4

### Endprozession

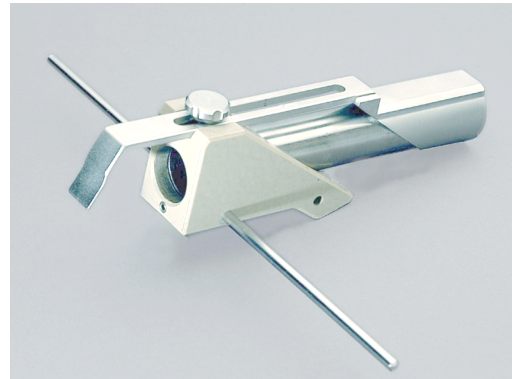
spülen	H <sub>2</sub> O entionisiert
lufttrocknen	
1 x kurz eintauchen	Xylol
eindecken	Shandon-Mount Toluene Base (Histocom AG, Zug, Schweiz)

### 7.3 Oscartran-Set: Detailansichten

Abbildung 8: 1.) Zielinstrumentarium der Defektzone mit moniertem Zielbügel



1.) Ansicht von oben

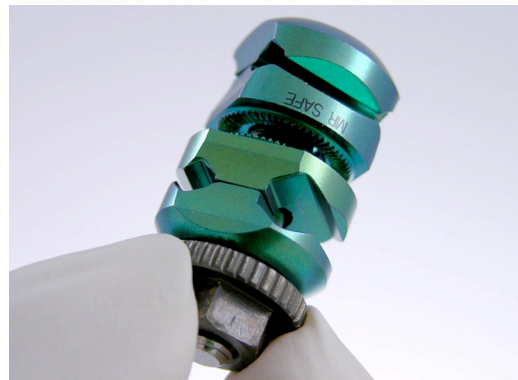


1.) Seitenansicht

Abbildung 9: 2.) Kirschnerdrähte mit 3.) Clipon Briden

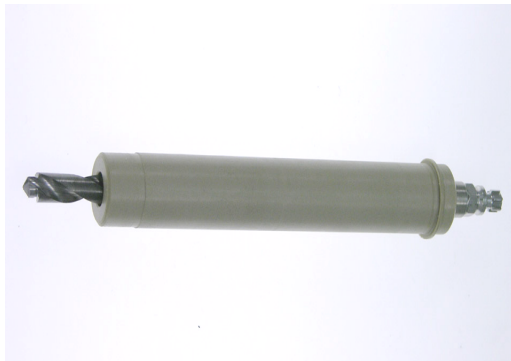


2.) Kirschnerdrähte mit 3.) Clipon Briden



3.) Detailansicht einer Clipon Bride

Abbildung 10: 4.) Zweistufenbohrer

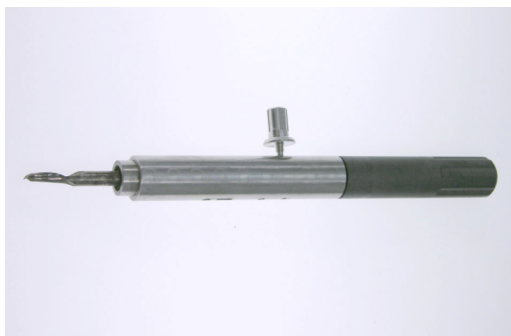


4.) Zweistufenbohrer



4.) Detailansicht in montiertem Zielgerät

Abbildung 11: 5.) Tibiakopffräse



5.) Tibiakopffräse

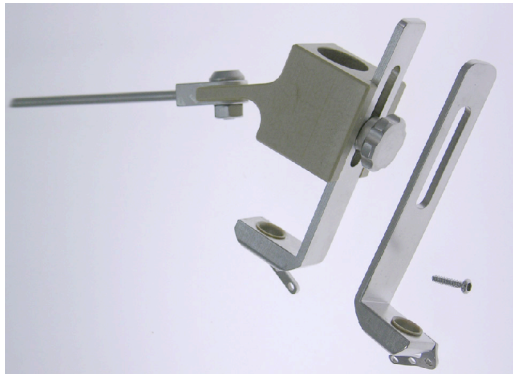


5.) Detailansicht in montiertem Zielgerät

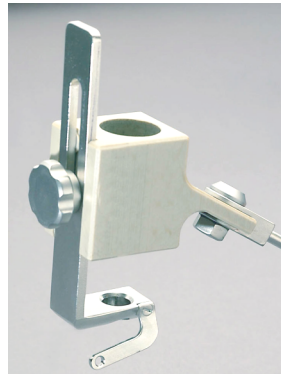
**Detailansicht des Tibiakopffräsen-Mechanismus im oszillierenden Vorschub**



**Abbildung 12: 6.) Zielinstrumentarium der Spenderstelle (Entnahmezone)**

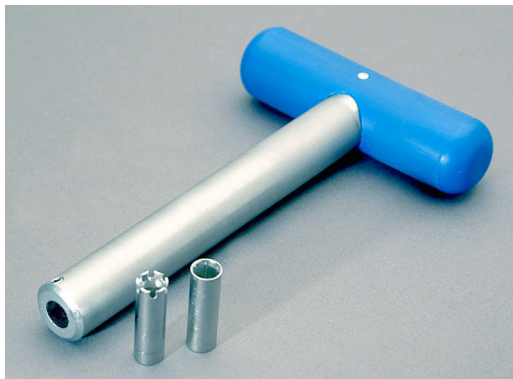


6.) Zielinstrumentarium Rechts-/Links-Variante



6.) Seitenansicht Links-Variante

**Abbildung 13: 7a.) T-Griff und 7b.) eingelassener T-Griff**



7a.) T-Griff mit Hohlfräse/Entnahmehülse



7b.) T-Griff in montiertem Zielgerät

**Abbildung 14: 8.) Hohlfräse und 9.) Entnahmehülse**

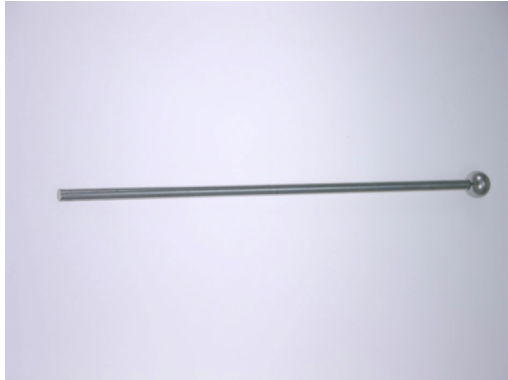


8.) Hohlfräse

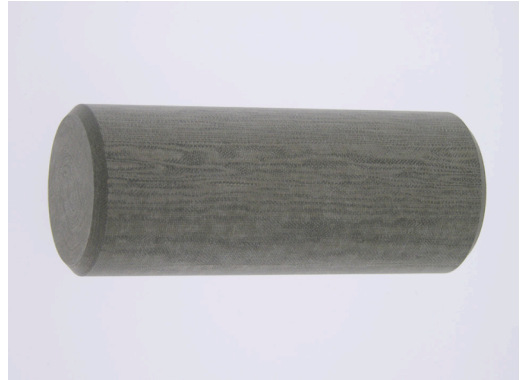


9.) Entnahmehülse

**Abbildung 15: 10.) Stößel mit Kugelkopfende und 11.) Schlaginstrument**

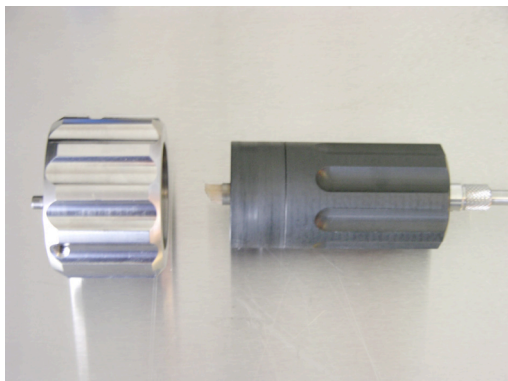


10.) Stößel mit Kugelkopfende

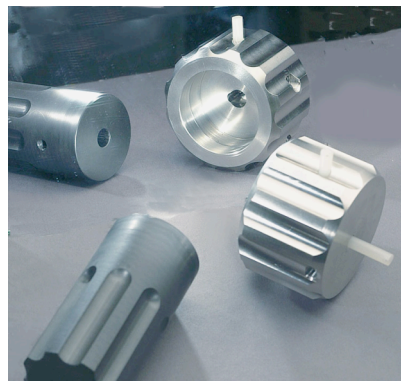


11.) Schlaginstrument

**Abbildung 16: Schneidbank**



12.+14.) = Schneidbank mit bereitem Knorpel



12.) Schlichtbox (schwarz) 14.) Schneidkopf



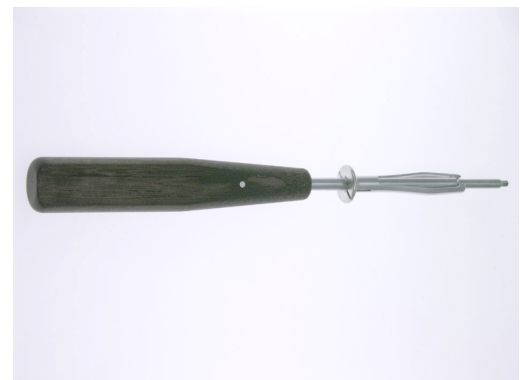
12.) Schlichtbox mit 13.) Positionierungsbolzen



14.) Innenansicht Schneidkopf



13.) Positionierungsbolzen

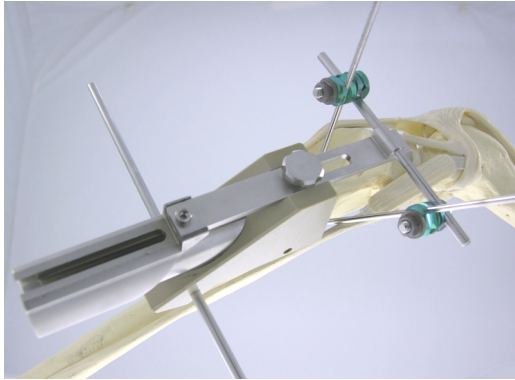


15.) Schraubenhalterung/-zieher

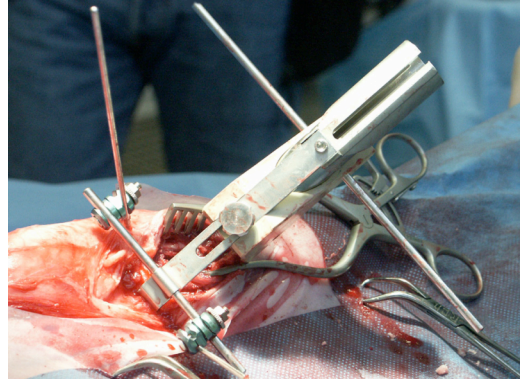


## 7.4 Dokumentation der OP-Technik von *Oscartran*

**Abbildung 17: Defektzone**

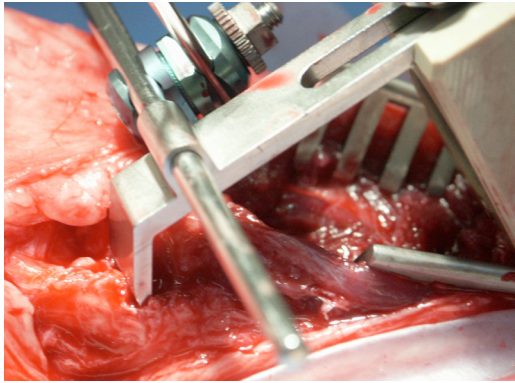


1.) Zielinstrumentarium der Defektzone

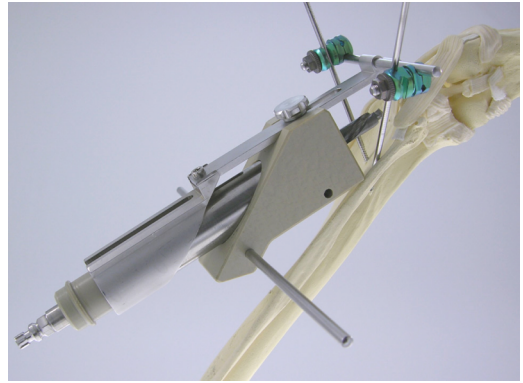


2.) Montage intra OP am rechten Kniegelenk

**Abbildung 18: Vorbereitung der osteochondralen Tunnelbohrung**

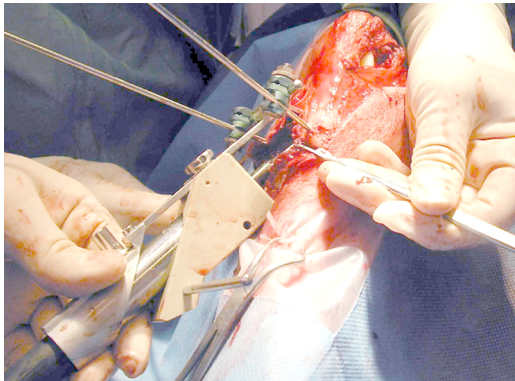


3.) Detailansicht des platzierten Zielbügels

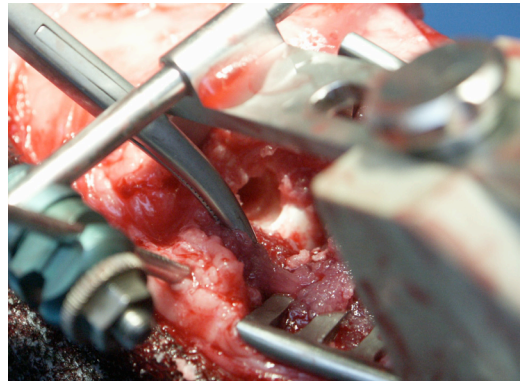


4.) Eingelassener Zweistufenbohrer

**Abbildung 19: Endfertigung der osteochondralen Tunnelbohrung**

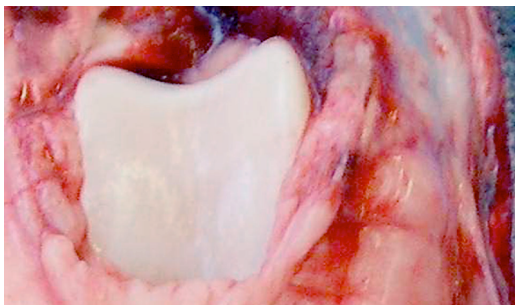


5.) Eingelassene Tibiakopfräse

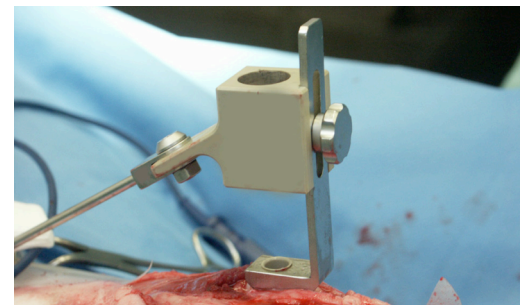


6.) Ausgebohrter osteochondraler Tunnel

**Abbildung 20: Spenderstelle (Entnahmezone)**



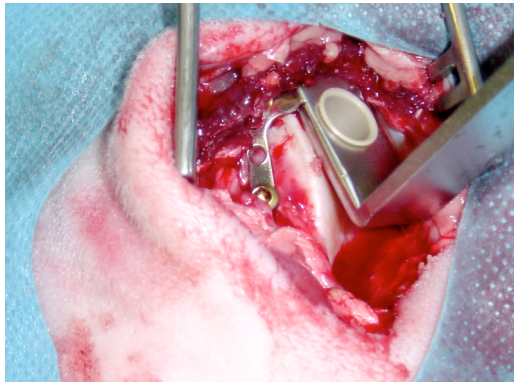
7.) Femurrolle subluxiert



8.) Zielinstrumentarium der Entnahmezone



**Abbildung 21: Zielinstrumentarium der Entnahmezone**



9.) Befestigung am medialen Rollkamm

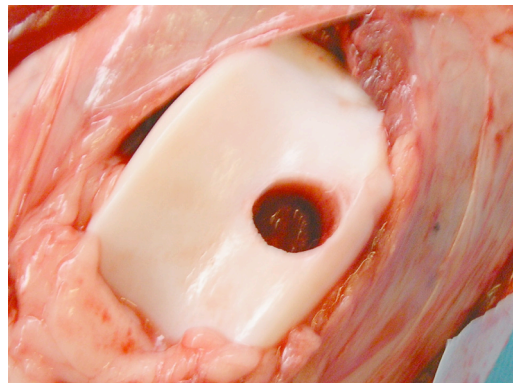


10.) mit eingelassener Hohlfräse

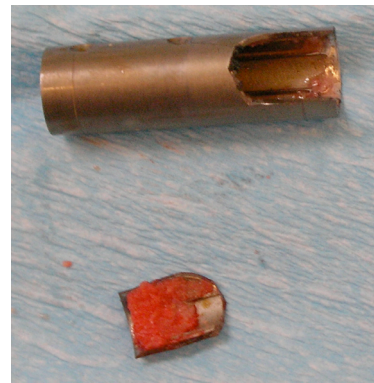
**Abbildung 22: Entnahme des osteochondralen Zylinders**



11.) Entnahme



12.) Spenderstelle nach Entnahme

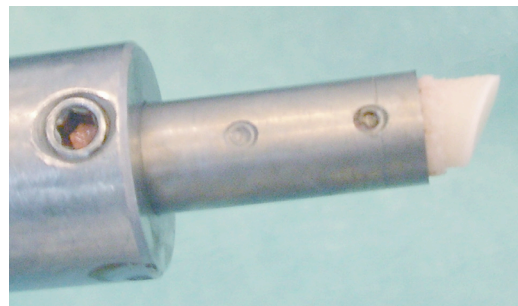


13.) Defekte Entnahmehülse

**Abbildung 23: Endbearbeitung des osteochondralen Zylinders mit Schneidbank**



14.) Transplantat nach Bearbeitung mit Schneidbank



15.) Zur Transplantation bereiter Zylinder

**Abbildung 24: Nach Einlassen des Zylinders in den vorbereiteten osteochondralen Tunnel**



16.) Sicht von unten lat. auf Basis des Transplantates

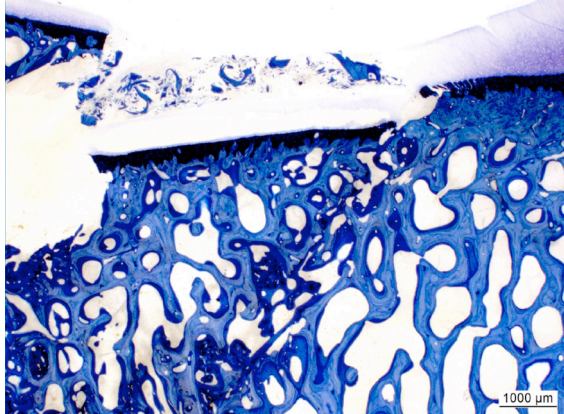


17.) Sicht auf Transplantat im Tibiaplateau

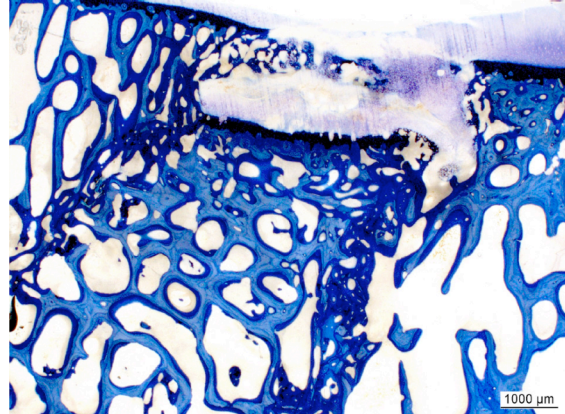


## 7.5 Lupenmikroskopische Befunde am osteochondralen Zylinder

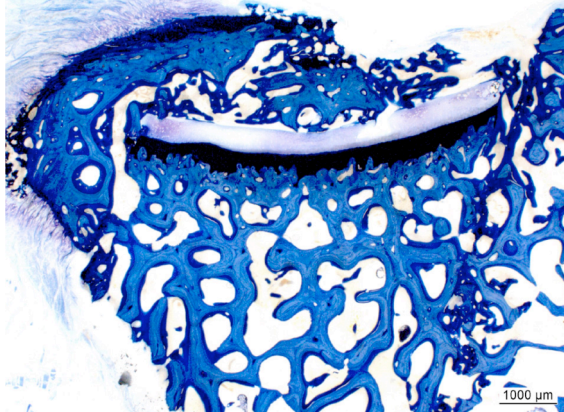
Abbildung 25: Befunde am osteochondralen Zylinder „Dickschnitte“



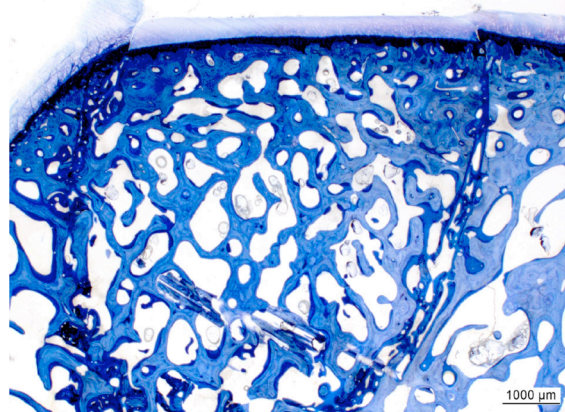
2901 nach 8Wo (Gr.I) mit linksseitiger Zyste



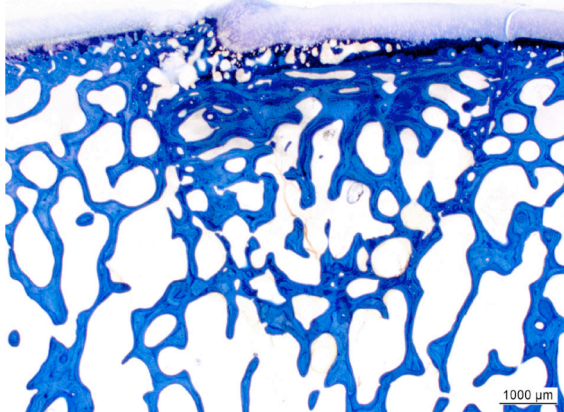
2902 nach 8Wo (Gr.I), rechts evtl. Zystenbildung



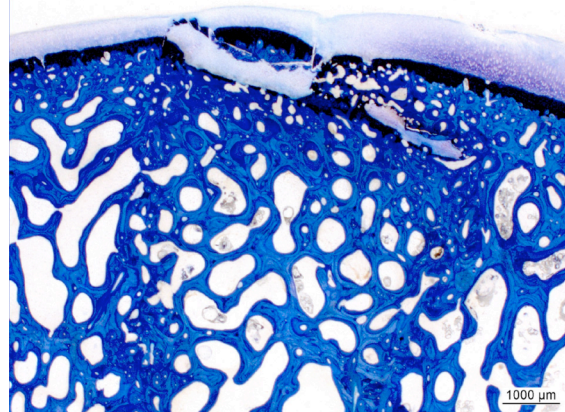
2903 nach 8Wo (Gr.I), im Bandansatz links



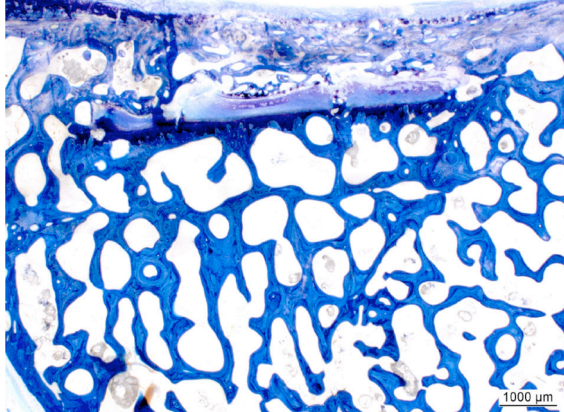
2904 nach 8Wo (Gr.I), gelungene Platzierung



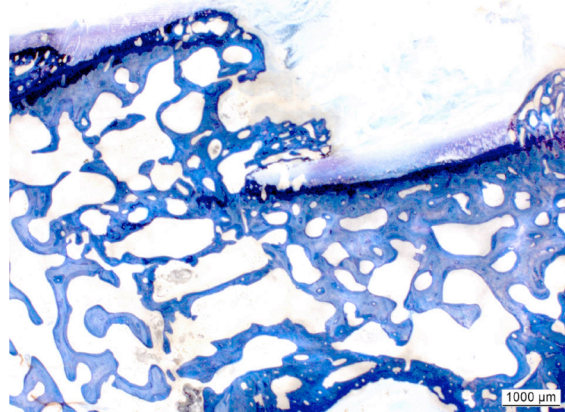
2905 nach 24Wo (Gr.II), Knorpel links gestaucht



2906 nach 24Wo (Gr.II), zu steile Winkelung



2907 nach 24Wo (Gr.II), von Debridement bedeckt

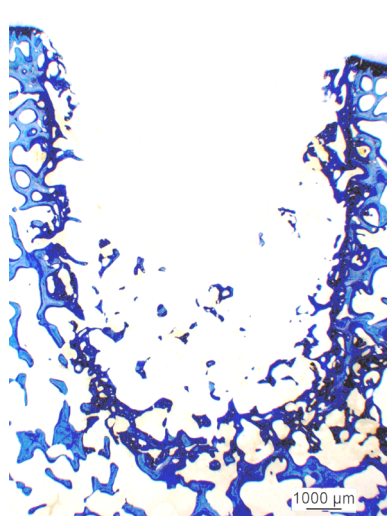


2908 nach 24Wo (Gr.II), abgesunkenes Transplantat

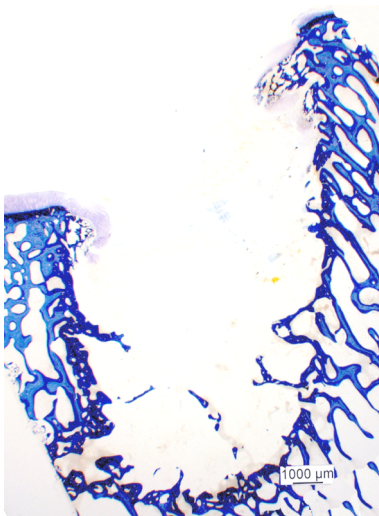


## 7.6 Lupenmikroskopische Befunde an der Spenderstelle (Entnahmezone)

Abbildung 26: Befunde an der Spenderstellen (Entnahmezone) „Dickschnitte“



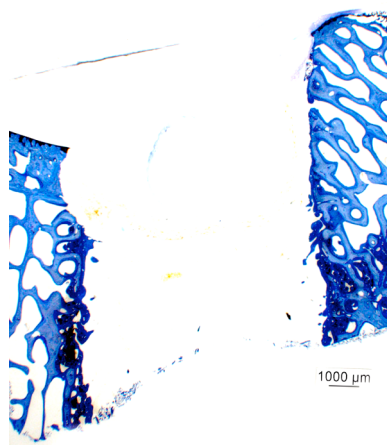
**2901** nach 8Wo (Gr.I)



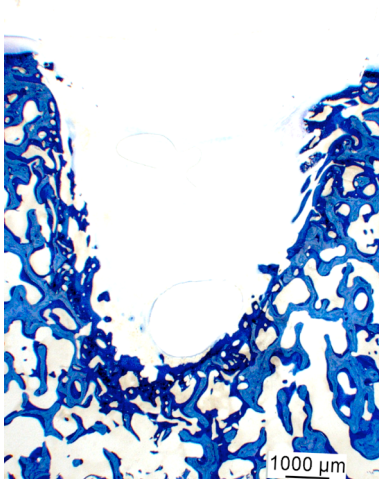
**2902-I** nach 8 Wo (Gr.I)



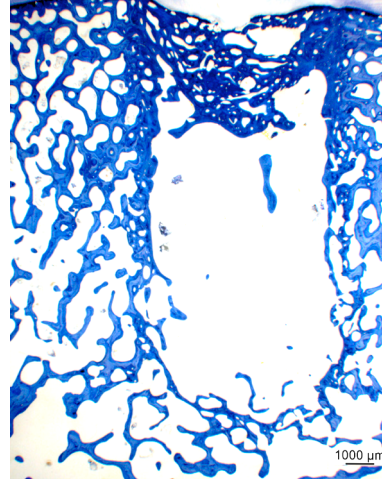
**2902-II** nach 8Wo (Gr.I)  
mit metallischem Fremdkörper re



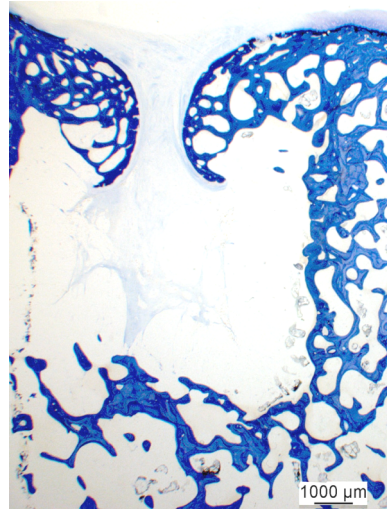
**2903** nach 8Wo (Gr.I)  
oben links nur noch mineralisierter  
Knorpel vorhanden



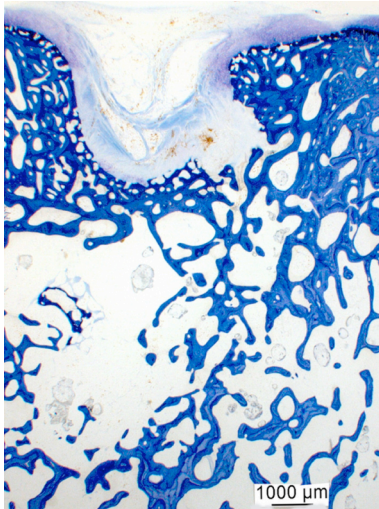
**2904** nach 8Wo (Gr.I)  
typische Sandmuldenformation



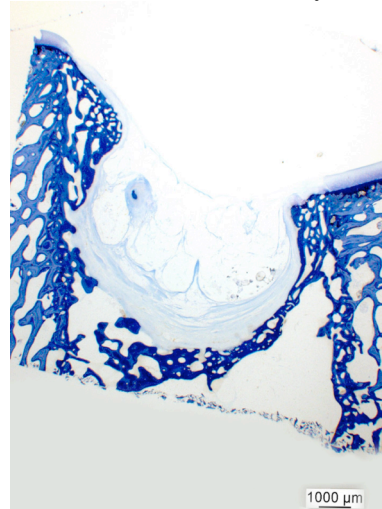
**2905** nach 24Wo (Gr.II)  
Brückenbildung, Verdichtung der  
Randzonen und kavernöse Zyste



**2906** nach 24Wo (Gr.II)  
hochgradiger Matrix flow beidseits



**2907** nach 24Wo (Gr.II)  
bestes Resultat, mit Fibrinpfropf

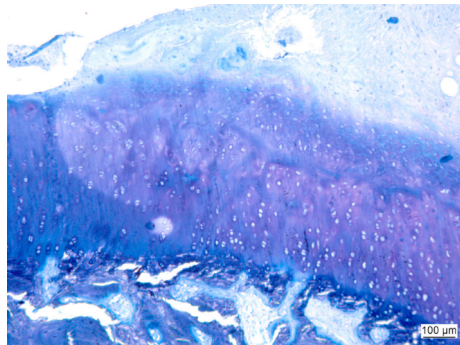


**2908** nach 24 Wo (Gr.II)  
Fibrinpfropf und Brückenbildung



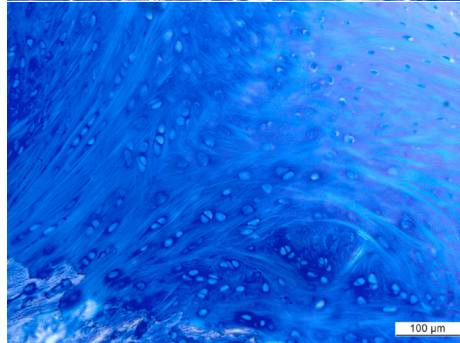
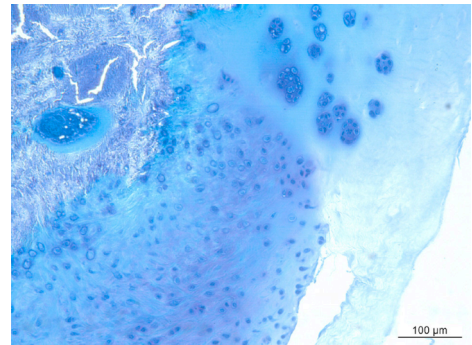
## 7.7 Lichtmikroskopische Befunde am Regenerationsgewebe der Spenderstelle (Entnahmezona)

Abbildung 27: Befunde am Regenerationsgewebe der Spenderstelle (Entnahmezona) „Dünnschnitte“



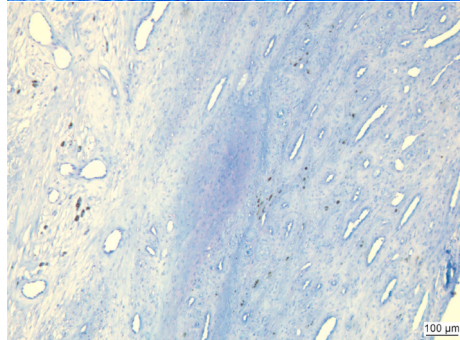
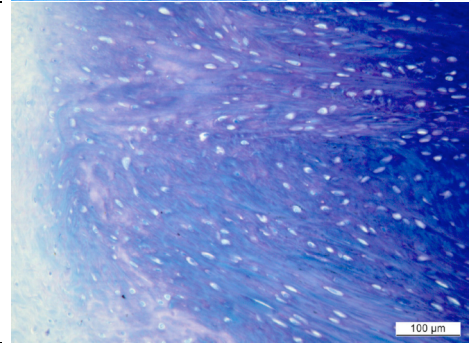
**1Li:** Interface; dunkelviolett: alter hyaliner Knorpel (li), hellviolett: neu gebildeter hyaliner Knorpel (mitte bis re).

**2Re:** Interface: hyalintartiger Knorpel mit Pannus, ausgehend vom alten Knorpel (Clusters), bedeckt.



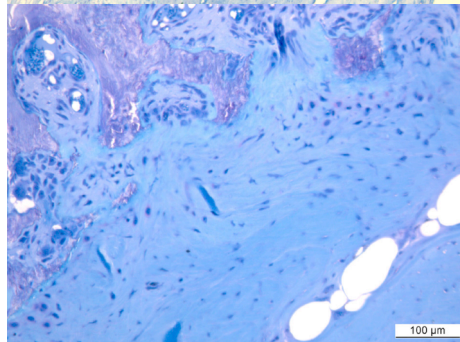
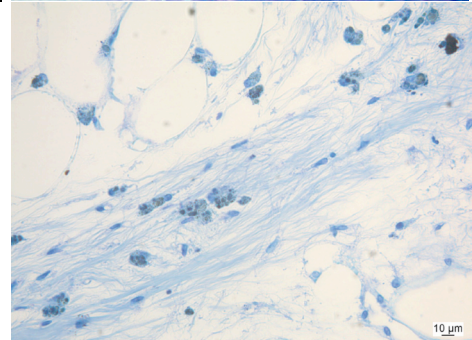
**3Li:** Faserknorpel

**4Re:** faserartiger Knorpel



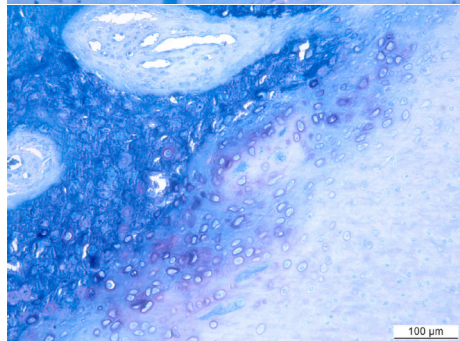
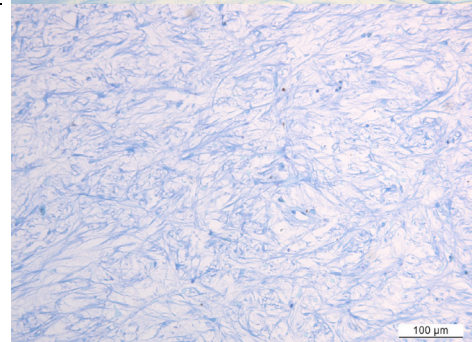
**5Li:** Granulationsgewebe mit vereinzelt Makrophagen (braune Punkte)

**6Re:** Fettgewebe mit Makrophagen in Phagozytose zwischen lockerem, faserarmem Bindegewebe



**7Li:** straffes, faserreiches Bindegewebe daneben angrenzend neu gebildeter Knochen

**8Re:** lockeres, faserarmes Bindegewebe, in dessen Netzwerk v.a. Makrophagen vorzufinden sind



**9Li:** ausgedehntes Felde von zellreichem, nicht-mineralisierten Knochen (Mitte-re) angrenzend an mineralisierten Knochen (Mitte-li), dazwischen BGW-Einlagerung.

**10Re:** enchondrale Ossifikation

